УДК 519.237.7

ПОИСК ПРЕДИКТОРОВ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ МЕТОДОМ ФАКТОРНОГО АНАЛИЗА

Лимановская О.В.[1], Муштак О.И.[1], Тюлькова Т.Е.[2]

[1]Уральский Федеральный Университет, Институт Фундаментального образования, кафедра интеллектуальных информационных технологий,
[2]Уральский Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии-филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проведен статистический анализ клинических данных пациентов, больных туберкулезом. Определены группы пациентов с положительной и отрицательной динамикой. Выявлена наиболее часто встречающаяся сопутствующая патология. Проведено прогнозирование динамики основного заболевания на основе данных общего анализа крови.

Ключевые слова**:** туберкулез, дети, статистический анализ, Байесовская вероятность, факторный анализ.

Factor analysis of clinical data of children suffering from tuberculosis

Limanovskaya O.V.[1], Mushtak O.I.[1] , Tyulkova T.E. [2]

[1]Urals Federal University, the Institute of Fundamental Education, intelligent information technology department;

[2] Urals research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg

Statistical analysis of clinical data of children suffering from tuberculosis was made. The groups of positive and negative dynamic were determined. The most circulated additional pathology was identified. Using complete blood prognosis of base disease dynamic was made.

Keywords: factor analysis, statistical analysis, the Bayes probability, tuberculosis, children

Введение

Во фтизиатрии для оценивания эффективности проводимой химиотерапии рекомендуют использовать микробиологические и рентгенологические характеристики [1, 2]. В детской практике из-за особенностей патогенеза бактериовыделение встречается крайне редко, а

регрессия рентгенологических симптомов «запаздывает» во времени. Кожные иммунологические тесты с аллергенами туберкулезными очищенным и рекомбинантным не способны оценить активность специфического воспаления [3]. Таким образом, требуются другие критерии, позволяющие оценить динамику специфического воспаления для принятия решения о длительности химиотерапии.

Для решения задач подобного типа в настоящее время широко применяются методы факторного анализа [4- 8]. Так, в работе [4] факторный анализ использован для исследования влияния витамина Д на физиологические процессы в организме, в частности на патологические процессы в полости рта. В работе [5] многофакторный анализ применен в оценки факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и по его результатам выбрана наиболее эффективная целевая стратегия сахароснижающей терапии. В работах [6-8] дисперсионный анализ применялся для оценки влияния ряда медико-социальных факторов на качество жизни пациентов и выявления наиболее существенных факторов среди них.

Несмотря на активное использование статистических методов анализа в клинической практике, в отечественной научной литературе в открытом доступе авторами не найдены работы по применению факторного анализа во фтизиатрической клинической практике.

Цель работы - поиск предикторов течения туберкулеза у детей с помощью факторного анализа.

Материалы и методы исследования

Материалы

В качестве исходных данных использовалась база данных, содержащая результаты лабораторных анализов и рентгенологического исследования, а также данные по сопутствующим заболеваниям пациентов в возрасте от 0 до 18 лет, больных туберкулезом и находящихся на лечении в государственном бюджетном учреждении здравоохранения Свердловской области противотуберкулезном диспансере (ГБУЗ СО ПТД, г. Екатеринбург), государственном бюджетном учреждении здравоохранения Тюменской области противотуберкулезном диспансере (ГБУЗ ТО ОПТД, г.Тюмень) с 2013 по 2016 гг., объемом 450 записей. При оценке общего анализа крови изучались количественные показатели гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), лейкоцитов, и лейкоцитарной формулы (палочкоядерные гранулоциты, сегментоядерные гранулоциты, эозинофилы, лимфоциты, моноциты). Динамика изучаемых показателей в общем анализе крови оценивалась после получения пациентами 60 доз специфической химиотерапии (СХТ). Учитывая, что динамика оценивалась у одного и того же индивидуума, то возрастные отличия в параметрах крови нивелировались.

Методика исследования

Количественные показатели общего анализа крови были нормированы по следующему правилу: если показатель анализа крови укладывался в границы нормы по данному показателю анализа крови, то ему присваивалось значение 1, если выходил за нормы, то присваивалось значение 0. Нормированные показатели по каждой записи складывались, и вычислялся суммарный нормированный показатель N.

$$N = \sum_{i=1}^{n} r_i \qquad (1)$$

где r_i- нормированный показатель анализа крови, n- количество показателей анализа крови, по которым есть данные.

Для оценки динамики D вычислялось отношение сумм нормированных показателей после лечения Nd2 и до лечения Nd1:

$$D = \frac{Nd2}{Nd1} * 100 - 100 \qquad (2)$$

и применялись следующие правила: если D < 0, то ДИНАМИКА = ОТРИЦАТЕЛЬНАЯ;
если D > 0, то ДИНАМИКА = ПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ; если D = 0, то ДИНАМИКА = ОТСУТСТВУЕТ.

Исходные данные были классифицированы по признаку динамики и получены группы данных с положительной динамикой, отрицательной динамикой и без динамики.

Для каждой группы вычислена частота P_{pat} встречающихся сопутствующих патологий по следующей формуле:

$$Ppat = \frac{Lpat}{L} * 100 \ , \qquad (3)$$

где L_{pat} – количество всех случаев с данной патологией в группе, L – общее число записей в группе.

Далее в каждой группе вычислялась Байесовская вероятность для каждого показателя анализа крови. Целью вычислений было определить вероятность типа динамики при наличии выбранного показателя анализа крови P(п:д). Для этого использовалась формула Байеса, адаптированная для данного исследования:

$$P(n:д) = \frac{P(д:n) \cdot P(n)}{P(д:n) \cdot P(n) + P(д:нет) \cdot (1 - P(n))}, \qquad (4)$$

где P(д:п) – вероятность попадания в группу с определенным типом динамики для п-го показателя анализа крови, вычисляется по формуле:

$$P(д:n) = \frac{L_D}{n}, \quad (5)$$

где L_D – число записей в группе с заданной динамикой, n – общее количество записей в базе данных.

Р(п) – вероятность появления показателя п в общей выборке, вычисляется по формуле:

$$P(n) = \frac{L_n}{n}, \quad (6)$$

где L_n – число записей с показателем п, отклоняющимся от нормы.

Р(д:неп) – вероятность наличия в группе с определенным типом динамики записей, в который показатель п в норме, вычисляется по формуле:

$$P(n) = \frac{L_{неп}}{n}, \quad (7)$$

где $L_{неп}$ – число записей с показателей п, находящемся в норме.

Результаты исследования и их обсуждение

После применения классификации данных из базы данных по типам динамики в обеих базах данных получены три группы записей: положительная динамика (группа А), отрицательная динамика (группа В) и без динамики (группа С).

Для групп с отрицательной и положительной динамикой вычислена частота встречающихся патологий. Результаты показали, что в структуре сопутствующей патологии преобладают пациенты, рожденные от матерей, инфицированных ВИЧ. В группе А с положительной динамикой пациенты с патологией R-75 составили 17,6%, в группе с отрицательной динамикой – 56,3%.

Полученные результаты подтверждают факт, указанный В.А.Черешневым, что при хронических заболеваниях, к которым относится туберкулез, развивается хроническая системная воспалительная реакция. В этом случае активируются провоспалительные цитокины, способные привести к изменениям в общем анализе крови. Соответственно, на фоне СХТ должны угасать воспалительные реакции. Данный факт можно рассматривать как один из критериев, оценивающих эффективность СХТ у детей. При отрицательной динамике показателей общего анализа крови возникает риск неудачи в лечении. В связи с этим, помимо пересмотра режимов СХТ и других моментов, связанных с организацией лечебного процесса, следует оценить влияние сопутствующей патологии. При обнаружении факта влияния сопутствующей патологии на отрицательную динамику показателей на фоне СХТ возникает необходимость применения дополнительных диагностических и лечебных

мероприятий для коррекции сопутствующего заболевания. Учитывая, что в структуре сопутствующей патологии преобладали нозологии, кодируемые R-75, необходима консультация инфекциониста.

При проведении химиотерапии оценивались результаты общего анализа крови. Нами проведены расчеты вероятности развития отрицательной или положительной динамики при отклонении показателей в формуле крови. Результаты представлены в таблице.

Таблица

Байесовская вероятность прогноза динамики по показателю крови, %

Показатель	Отрицательная динамика	Положительная динамика	Отношение положительной динамики к отрицательной
RBC(эритроциты)	5,8	5,2	0,9
WBC(лейкоциты), *109	7,2	14,1	1,9
PLT(тромбоциты), тыс	0,2	1,6	8
Эозинофиды, %	3,9	9,3	2,4
Палочкоядерные, %	3,1	4,0	1,3
Сегментоядерные, %	5,4	22,1	4,1
Лимфоциты, %	56,5	64,5	1,14
Моноциты, %	14,9	26,8	1,8
Глюкоза миллимоль\л	0,6	2,9	4,8
Общий.билирубин, нг\мл	0,9	2,4	2,7
Аспартатаминотрансфераза (АСТ)	0,3	0,6	2,0

По результатам, приведенным в таблице, видно, что предиктором положительной динамики может служить отклонение показателя сегментоядер от нормы, поскольку вероятность положительной динамики для него выше в 4 раза, чем отрицательной динамики. В меньшей степени можно считать предиктором положительной динамики отклонение от нормы показателя моноциты, поскольку вероятность положительной динамики для него выше в 1,8 раза, чем отрицательной динамики.

С медицинской точки зрения результаты прогнозирования показывают, что снижение уровня сегментоядерных лейкоцитов во время химиотерапии может предсказывать положительную динамику. Снижение уровня этих клеток может быть обусловлено, как минимум, двумя причинами. Одной из них является протективная роль нейтрофилов на начальных этапах заболевания, исчезающая в ходе лечения. Протективная роль нейтрофилов заключается в активации врожденного иммунитета. Нейтрофилы, неспособные к фагоцитозу возбудителя туберкулеза, имеют азурофильные гранулы, содержащие дефензины. Эти белки действуют на клеточную стенку микобактерий (МБТ),

результатом чего является пермеабилизация последней, что делает уязвимым возбудителя инфекции для лекарственных препаратов. Другая функция нейтрофилов – фагоцитоз неспецифической микрофлоры. Вероятно, в процессе лечения, происходит уменьшение количества неспецифических микроорганизмов, и, как следствие снижается потребность в нейтрофилах. По нашим данные (см.таблицу) маркером положительной динамики туберкулеза, в меньшей степени, может служить увеличение моноцитов. Учитывая, что при туберкулезе МБТ длительное время находятся внутри клеток моноцитарно–макрофагального ряда, отсутствие их увеличения, возможно, является сдерживающим моментом для внутриклеточного паразитирования микобактерий. В противном случае, возбудитель туберкулеза вынужден покидать клетку, становясь уязвимым для действия противотуберкулезных препаратов. Кроме того, при отсутствии активации моноцитов не запускается в полном объеме цепь иммунологических событий. Поэтому у детей, страдающих туберкулезом, при положительной динамике должны быть существенные отклонения в количестве моноцитов.

Заключение

В работе выполнен статистический анализ клинических данных детей, страдающих туберкулезом. Определена наиболее часто встречающаяся сопутствующая патология. Данные классифицированы по типам динамики. Сделан прогностический анализ для общего анализа крови. Снижение уровня нейтрофилов и увеличение моноцитов в периферической крови могут служить предикторами положительной динамики.

Список литературы

1. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации [Электронный ресурс]: приказ Минздрава России от 21.03.2003 №109 (ред. от 05.06.2017). Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс»;
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. М.,2014.56 с;
3. Мезенцева А.В. Активность туберкулезного процесса при выявлении кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах и легких у детей / Мезенцева А.В., Тюлькова Т.Е., Чугаев Ю.П. // Туберкулез и болезни легких. №1. 2017. С.11-17;
4. Фирсова И.В. Витамин Д и его роль в развитии стоматологических заболеваний (обзорная статья)/ И.В. Фирсова, Е.А. Мокрова, Б.В. Заводовский, Ю.А. Македонова // Современные проблемы науки и образования. №6.2014.С.10-47;

5. Крючкова О.Н. Возможности предупреждения сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом, кардиоваскулярная безопасность сахароснижающих препаратов/ О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Ю.А. Лутай, Е.А. Костюкова // Таврический медико-биологический вестник. №1(20).2017.С.131-140;
6. Киштович А.В. Дисперсионный анализ в исследовании качества жизни/А.В. Киштович // Вестник межнационального центра качества жизни. №17-18.2011.С.95-98;
7. Алексеева Н.П. Анализ повторных кардиологических данных на основе эргодической централизации модели/ Н.П. Алексеева, А.А. Татаринова, А.В. Гурщенков, А.Э. Кутузова, Л.А. Белякова, П.В. Грачева, Б.Б. Бондаренко // Трансляционная медицина. №3.2011.С.59-63;
8. Натяганова Л.В. Использование многофакторного дискриминантного анализа для прогноза возникновения артериальной гипертензии у подростков/ Л.В. Натягова, Е.В. Осипова, В.В. Долгих, Л.Р. Колесникова // Acta Biomedica Scientifica. №2.2014.С.67-70;

Лимановская Оксана Викторовна - доцент кафедры интеллектуальных информационных технологий ИнФО ФГАОУ ВО УрФУ им. Первого президента России Б.Н. Ельцина, 620002, г.Екатеринбург, ул. С.Ковалевской, 5, т.375-47-14, o.v.limanovskaia@urfu.ru