

9

[144] декабрь 2013

МЕДИЦИНСКАЯ

Рецензируемый научно-практический журнал для врачей

ПАНОРАМА

«МЕДИЦИНСКАЯ ПАНОРАМА» 9 (144)-декабрь-2013 • ул. Рафиева, 30, офис 197, 220117, г. Минск • Тел.: (017) 380-27-65, 380-27-56



► тема номера:
**ПУЛЬМОНОЛОГИЯ,
ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ,
РЕАБИЛИТАЦИЯ**



ISSN 2219-0791



21-й Белорусский медицинский форум



**ЗДРАВООХРАНЕНИЕ
БЕЛАРУСИ**

25-28.03.14



Минск, Футбольный манеж, пр-т Победителей, 20/2

Тел.: (+375 17) 306 06 06

T&C www.tc.by

ТЕМА НОМЕРА:

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ
• ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ •
РЕАБИЛИТАЦИЯ

СОДЕРЖАНИЕ

Котович Д.С., Скрягина Е.М., Лаптев А.Н., Дюсьмикеева М.И., Голайдо М.М., Горенок Д.И., Зозуля П.И., Петров В.Н., Орлова И.В. Анализ данных патоморфологического исследования париетальной плевры при наличии плеврального выпота неясной этиологии	3
Кралько В.Я., Гуревич Г.Л., Яцкевич Н.В., Горенок Д.И. Оперативное лечение и ведение пациентов с мультирезистентным туберкулезом в условиях современной эпидемиологической ситуации	5
Михасев М.Н., Коляда В.А., Скрягина Е.М., Климук Д.А. Оценка психоэмоционального статуса и качества жизни пациентов, больных туберкулезом	9
Скрягин А.Е., Солодовникова В.В., Исайкина Я.И., Гуревич Г.Л., Дюсьмикеева М.И., Рогова Э.И., Широчин А.А., Ветушко Д.А., Печинский Д.Г., Скрягина Е.М. Аутологичная трансплантация мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при туберкулезе легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью	10
Скрягина Е.М., Залуцкая О.М., Солодовникова В.В., Астровко А.П. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Беларусь: ситуационный анализ	14
Скрягина Е.М., Пересада О.А., Солонко И.И., Дюсьмикеева М.И. Современные подходы к диагностике туберкулеза женских половых органов	18
Мановицкая Н.В., Бородина Г.Л., Войтко Т.А. Оценка эффективности дифференцированных программ медицинской реабилитации взрослых пациентов с муковисцидозом	23
Холявкин А.А., Фальзон Д., Гуревич Г.Л., Климук Д.А., Астровко А.П., Ширяев А.С., Бутько С.В., Русович В.З., Скрягина Е.М. Когортный анализ результатов лечения пациентов с М/ШЛУ-ТБ в Гомельской области в 2009–2010 гг.	27
Харевич О.Н., Лаптева И.М., Порахонько Н.А., Лаптева Е.А., Новская Г.К., Лантухова И.Г., Довнар И.В., Бурак О.М., Дюсьмикеева М.И. Антихолинергические препараты длительного действия в лечении тяжелой терапевтически резистентной астмы с необратимой бронхиальной обструкцией	28
Мановицкая Н.В. Критерии оценки клинического состояния взрослых пациентов с муковисцидозом	32
Порахонько Н.А., Лаптева И.М., Харевич О.Н. Структурно-функциональные особенности бронхиальной астмы и ХОБЛ	35

12. Airway constriction pattern is a central component of asthma severity. The role of deep inspirations / K.R. Lutchen [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 164. P. 207–215.
13. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation / R.L. Sorkness [et al.] // *J. Appl. Physiol.* 2008. № 104. P. 394–403.
14. Bel, E.H. Clinical phenotypes of asthma / E.H. Bel // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2004. № 10. P. 44–50.
15. Lange, P. Persistent Airway Obstruction in Asthma / P. Lange // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. № 187(1). P. 1–2.
16. Boulet, L.F. Irreversible airway obstruction in asthma / L.E. Boulet // *Cur. Allergy Asthma Rep.* 2009. № 9. P. 168–173.
17. Effect of tiotropium bromide on airway inflammation and remodeling in a mouse model of asthma / S. Ohta [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* 2010. № 40(8). P. 1266–1275.
18. Protective effects of tiotropium bromide in the progression of airway smooth muscle remodeling / R. Gosens [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. № 171(10). P. 1096–1102.
19. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial / H.A. Kerstjens [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. № 128. P. 308–314.
20. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype / H. Iwamoto [et al.] // *Eur. Respir. J.* 2008. № 31. P. 1379–1380.
21. A proof of concept study to evaluate stepping down the dose of fluticasone in combination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma / T. Fardon [et al.] // *Respir. Med.* 2007. № 101. P. 1218–1228.
22. Influence of combined antihistaminic basic therapy on hyperinflation in patients with severe bronchial asthma / Y. Feschenko [et al.] // *Eur. Respir. J.* 2007. Abstracts 17 Annual Congress, Stockholm. P. 553s–554s.
23. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of asthma control questionnaire / E.F. Juniper [et al.] // *Resp. Med.* 2005. № 99(5). P. 553–558.
24. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire / E.F. Juniper [et al.] // *Chest.* 1999. № 115(5). P. 1265–1270.
25. Халафян, А.А. *Статистика 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей* / А.А. Халафян. М.: Бином, 2010. 496 с.

Дата поступления: 03.12.2013 г.

Научная публикация

Мановицкая Н.В.
РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии

Критерии оценки клинического состояния взрослых пациентов с муковисцидозом

Резюме

проведено обследование 37 взрослых пациентов с муковисцидозом (возраст – 18–37 лет). При помощи методов кластерного анализа (иерархический (древовидный) кластерный анализ и метод k-средних) все пациенты разделялись на три кластера, различающихся по тяжести поражения органов дыхания. У пациентов в кластерах изучались клинико-функциональные и лабораторные параметры. Предложена оценка клинического статуса взрослых пациентов с муковисцидозом. С целью объективизации критериев оценки построено дерево классификации для обследованных пациентов (обучающая выборка).

Ключевые слова: муковисцидоз, клинический статус, кластерный анализ, дерево классификации.

Manovitskaya N.V.

Criteria for evaluation the clinical status of adult patients with cystic fibrosis

Abstract

The study involved 37 adults with cystic fibrosis (age – 18–37 years). Using cluster analysis (joining (tree clustering) and method k-means), all patients were divided into three clusters, respectively severity of respiratory organs. Patients in clusters have been studied clinical, functional and laboratory parameters. We have proposed the estimation of the clinical status of adults with cystic fibrosis. For the purpose objective criteria evaluation was built classification tree for patients examined (training set).

Key words: cystic fibrosis, clinical status, cluster analysis, classification tree.

Введение

Выраженность клинико-функциональных нарушений у пациентов с заболеваниями органов дыхания принято оценивать через степень дыхательной недостаточности. Однако при муковисцидозе (МВ), несмотря на то что тяжесть течения и прогноз заболевания определяются в наибольшей степени нарушениями со стороны бронхолегочной системы, наблюдается мультиорганное поражение, в том числе обусловленное осложнениями основного заболевания, а также значительное снижение общей физической работоспособности организма [1, 2].

Для оценки клинико-функциональных нарушений у пациентов с МВ необходимы четкие критерии, которые позволили бы осуществлять индивидуализированный дифференцированный подход при проведении реабилитационных мероприятий, что повысит их эффективность. Ранее нами предлагалась оценка клинического статуса взрослых пациентов с МВ, однако разделение пациентов на группы соответственно тяжести состояния проводилось эмпирическим путем [3].

Целью настоящего исследования явилась объективизация критериев оценки клинического статуса взрослых пациентов с МВ при помощи многомерных статистических методов.

Материалы и методы

Обследовано 37 пациентов с МВ, в т. ч. 16 мужчин и 21 женщина; медиана возраста – 24 года (18–37 лет). Критериями включения в исследования явились установленный диагноз МВ, возраст 18 лет и старше.

У всех пациентов изучались следующие клинико-функциональные и лабораторные параметры:

- показатели функции внешнего дыхания – ЖЕЛ и ОФВ₁;
- нутритивный статус – индекс массы тела (ИМТ);
- толерантность к физической нагрузке по данным 6-минутного шагового теста (P.L. Engh, D.L. Sherill, 1998) [4, 5];
- сатурация гемоглобина по данным пульсоксиметрии (SpO₂) в состоянии покоя;
- количество и характер обострений бронхолегочного процесса, а также количество суток стационарного лечения за последний год;
- наличие тяжелых осложнений, не связанных с органами дыхания (цирроз печени, инсулинозависимый сахарный диабет);
- наличие колонизации синегнойной палочки (*Ps. aeruginosa*) по данным микробиологического исследования мокроты на флору;
- данные рентгенологических методов исследования.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных статистических программ *Statistica 6.0*.

Для разделения пациентов на группы применен кластерный анализ – иерархический (древовидный) кластерный анализ (метод Варда) и метод k-средних. Согласно методам кластерного анализа, на основании отобранных переменных объекты разбиваются на некоторое количество кластеров так, чтобы каждый объект принадлежал только одной группе разбиения. При этом объекты, принадлежащие одному кластеру, должны быть однородными, а объекты, принадлежащие разным кластерам, – разнородными [6]. Для выполнения кластерного анализа отобраны следующие параметры: ОФВ₁, SpO₂, ИМТ, количество обострений бронхолегочного процесса за последний год, наличие тяжелых осложнений.

Для описания переменных использовали методы непараметрической статистики, рассчитывали величины верхней (p75) и нижней (p25) квартилей и медианы (Me) в виде Me [p25; p75]. При парном сравнении количественных показателей несвязанных групп использовался U-критерий Манна–Уитни, для сравнения качественных показателей – точный критерий Фишера (двусторонний тест). В качестве порогового уровня статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Таблица 2

Клинико-функциональная характеристика пациентов в кластерах

Параметр	Кластер 1, n = 12	Кластер 2, n = 15	Кластер 3, n = 10	Парные сравнение		
				P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
ИМТ, кг/м ² Me [25; 75]	21,2 [19,5; 22,5]	19,3 [17,5; 21,8]	17,0 [15,0; 18,0]	> 0,05	> 0,05	< 0,001
ОФВ ₁ , % Me [25; 75]	93,5 [87; 109]	59,5 [45; 68]	26,5 [21; 33]	= 0,02	= 0,03	< 0,001
SpO ₂ в покое, % Me [25; 75]	98 [98; 99]	96 [95; 97]	92,5 [89; 93]	> 0,05	= 0,01	< 0,001
Длина дистанции, м Me [25; 75]	720 [680; 760]	588 [560; 630]	443 [420; 500]	= 0,02	> 0,05	= 0,003
Количество обострений, n Me [25; 75]	1 [0; 1]	2,5 [2; 3]	5 [4; 6]	> 0,05	= 0,01	< 0,001
Осложнения: цирроз печени, сахарный диабет, n	–	4	3	–	> 0,05	–
Возраст, лет Me [25; 75]	23 [21; 26,5]	22 [20; 25]	27 [24,5; 28,5]	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Пол муж., n	7	5	4	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ЖЕЛ, % Me [25; 75]	102 [90; 108]	70 [60; 75]	40 [34; 50]	= 0,02	= 0,04	< 0,001
Колонизация <i>Ps. aeruginosa</i> , n	7	9	10	> 0,05	> 0,05	= 0,04
Диффузный пневмофиброз и эмфизема, n	–	8	10	–	= 0,02	–
Наличие крупных булл в легких, n	–	6	8	–	> 0,05	–
Пневмоторакс в анамнезе, n	–	–	4	–	–	–
Количество суток стационарного лечения, n Me [25; 75]	0 [0; 21]	26 [21; 42]	70 [60; 105]	> 0,05	> 0,05	< 0,001

ветственно). Однако различия между группами не являлись статистически значимыми ($p > 0,05$). Не выявлено также значимых различий по полу у пациентов в полученных кластерах ($p > 0,05$ между группами).

Хроническая колонизация *Ps. aeruginosa* в бронхиальном дереве чаще определялась у пациентов из кластера 3, чем из кластера 1 ($p = 0,04$). Полученные результаты не противоречат литературным данным о том, что хроническая колонизация синегнойной палочки при МВ значительно утяжеляет течение заболевания и даже является прогностически неблагоприятным признаком [8, 9].

А.В. Орлов (2003) предложил оценивать течение МВ у детей как тяжелое на основании данного признака [10]. Однако наши наблюдения показали, что для взрослых пациентов этот фактор является, безусловно, важным, но не столь значимым. У 7/12 обследованных нами взрослых пациентов из кластера 1 длительно имела место хроническая колонизация *Ps. aeruginosa*, но это не приводило к быстрому утяжелению клинической симптоматики и прогрессированию нарушений функции внешнего дыхания. Важное прогностическое значение при наличии синегнойной инфекции имеют ранняя антибиотикотерапия (сразу после ее колонизации) и постоянное применение пациентами субтерапевтических доз макролидов [11, 12].

По данным рентгенологических методов исследования, распространенный (диффузный) пневмофиброз и эмфизема определялись у 8/15 пациентов из кластера 2 и у 10/10 пациентов из кластера 3 ($p = 0,02$), причем у пациентов, отнесенных к кластеру 3, – в виде распространенной буллезно-ячеистой трансформации легочного рисунка. Крупные буллы определялись у 6/15 пациентов из кластера 2 и у 8/10 пациентов кластера 3 ($p > 0,05$). У пациентов из кластера 1 не выявлено признаков распространенного пневмофиброза и эмфиземы, а также буллезных изменений.

Осложнения заболевания со стороны органов желудочно-кишечного тракта (цирроз печени и инсулинозависимый сахарный диабет) наблюдались у пациентов из кластеров 2 и 3 и не встре-

чались у пациентов из кластера 1. Пневмоторакс в анамнезе имелся только у пациентов из кластера 3.

Таким образом, в результате проведения кластерного анализа выделены три кластера пациентов в соответствии с тяжестью поражения бронхолегочной системы при МВ: кластер 1 – легкие клинико-функциональные нарушения; кластер 3 – значительно выраженные нарушения; кластер 2 – промежуточный кластер. Однако кластерный анализ у обследованных пациентов не позволил учесть нарушения со стороны других органов и систем, не связанных с органами дыхания. В группе обследованных пациентов оказалось четверо пациентов с умеренными нарушениями со стороны бронхолегочной системы (кластер 2), которые, однако, имели тяжелые осложнения со стороны пищеварительной системы (цирроз печени и инсулинозависимый сахарный диабет).

Предложена оценка клинического состояния пациентов с МВ – *удовлетворительное состояние, состояние средней тяжести и тяжелое состояние*. При оценке учитывалось наличие внелегочных осложнений МВ (случаи цирроза печени и инсулинозависимого сахарного диабета рассматривались как тяжелые клинические проявления МВ).

С целью разработки алгоритма разделения пациентов с МВ по тяжести клинического состояния строилось дерево классификации для обследованных пациентов (обучающая выборка). Из всех изученных клинико-функциональных и лабораторных параметров для построения дерева классификации программой отобраны три признака – ОФВ₁, SpO₂ в состоянии покоя и наличие тяжелых осложнений, не связанных с бронхолегочной системой. Решение получено на трех ветвлениях и четырех терминальных узлах. Граф представлен на рис. 3.

Цена глобальной кросс-проверки, которая определялась для анализа успешности классификации, составила 0,081. Цена кросс-проверки (0,045) оказалась значительно меньше цены глобальной кросс-проверки, следовательно, дерево построено с ошибкой, близкой к минимальной. Таким образом, при помощи построенного дерева классификации удалось определить наиболее важные предикторы в классификации и границы их значений.

нему дневному и *четырёх* прогностических признаков по среднему ночному АД:

- отсутствие повышения АД;
- повышение только среднего САД;
- повышение только среднего ДАД;
- повышение одновременно САД и ДАД.

Таблица 2

Показатели артериального давления обследованных женщин по результатам СМАД

	Показатель	Показатель	
		1-й кластер, n = 54*	2-й кластер, n = 30*
18–20 неделя	Среднее дневное	САД	120 (113; 129)
		ДАД	73 (68; 79)
	Среднее ночное	САД	106 (97; 116)
		ДАД	61 (55; 68)
28–30 неделя	Среднее дневное	САД	121 (114; 130)
		ДАД	74 (70; 80)
	Среднее ночное	САД	108 (101; 117)
		ДАД	64 (57; 70)

* p < 0,01 – различия статистически значимы между кластерами

Это позволило разбить массив на 4-польную матрицу вида 4 × 4. Для каждого поля матрицы рассчитывался относительный риск развития осложнений гестации, связанных с повышением АД, после разбиения данного массива пациенток по дихотомическому критерию: наличие/отсутствие осложненной гестации. Осложнения гестации имели место у 31 беременной женщины. По результатам анализа ранжирования, матрица 4 × 4 представлена в табл. 3.

Таблица 3

Прогностическая таблица риска развития осложнений гестации

		Повышение среднего дневного АД			
		нет	САД	САД, ДАД	ДАД
Повышение среднего ночного АД	ДАД	6	5	5	4
	САД, ДАД	6	5	7	7
	САД	7	6	7	8
	нет	0	9	9	8

Для использования прогностической таблицы применяют следующий алгоритм:

- определив по результатам СМАД прогностические критерии, находят столбец таблицы, соответствующий виду повышения среднего дневного АД, и строку таблицы, соответствующую виду повышения среднего ночного АД;
- на пересечении строки и столбца находится клетка, где указана степень повышения риска развития осложнений гестации у женщин с гипертензивными состояниями во время беременности;
- при показателях степени повышения риска:
 - менее 5 – беременные относятся к группе низкого риска развития осложнений гестации,
 - от 6 до 7 – беременные относятся к группе средней степени риска развития осложнений гестации,
 - более 8 – беременные относятся к группе с высокой степенью риска развития осложнений гестации.

Для иллюстрации использования табл. 3 приводим следующий пример: у женщины в 28 нед. гестации по результатам СМАД среднее дневное АД составило 135/75 мм рт. ст., среднее ночное АД – 116/65 мм рт. ст., то есть имеет место повышение среднего дневного САД при нормальных показателях среднего ночного АД. На пересечении столбца «повышенное САД» и стро-

ки «нет повышения» получаем прогноз риска развития осложнений гестации 9. Беременная женщина может быть отнесена к группе с высокой степенью риска развития осложнений гестации.

Выводы

1. Проведение СМАД у беременных женщин является целесообразным для определения прогноза развития осложнений гестации, связанных с повышением артериального давления.
2. Группа низкого риска развития осложнений гестации – женщины, у которых отношение риска составляет 4–5, группа со средней степенью риска развития осложнений гестации – женщины, у которых отношение риска составляет 6–7, группа с высокой степенью риска развития осложнений гестации – женщины, у которых отношение риска составляет 8–9.

Литература

1. O'Brien, E. ABC of hypertension: Blood pressure measurement. Part IV-automated sphygmomanometry: self blood pressure measurement / E. O'Brien, G. Beevers, G.Y. Lip // *BMJ*. 2001. Vol. 322. P. 1167–1170.
2. Ayala, D.E. Ambulatory Blood Pressure Monitoring for the Early Identification of Hypertension in Pregnancy / D.E. Ayala, R.C. Hermida // *Chronobiol. Int.* 2012. Vol. 24. P. 339–346.
3. Blood Pressure Measurement for Hypertension in Pregnancy / U. Dehaeck [et al.] // *JOGC*. 2010. Vol. 32(4). P. 328–334.
4. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis. A 3-year follow-up study / D. Sander [et al.] // *Circulation*. 2000. Vol. 102. P. 1536–1541.
5. Kikuya, V. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variability: the Ohasama study / V. Kikuya // *Hypertension*. 2000. Vol. 36. P. 901–906.
6. Classification of blood pressure levels by ambulatory blood pressure in hypertension / B. Andreas [et al.] // *Hypertension*. 2002. Vol. 40, № 6. P. 817–822.
7. Rey, E. Home Blood Pressure Levels in Pregnant Women with Chronic Hypertension / E. Rey, F. Pilon, J. Boudreault // *Hypert. Pregn.* 2007. Vol. 26, № 4. P. 403–414.
8. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Manca [et al.] // *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34, № 28. P. 2159–2219.
9. Комплексный метод диагностики внутриутробной гипоксии и асфиксии плода. Метод. реком. НИИ ОМД МЗ РБ / С.Р. Мазитов [и др.]. Минск, 2003. 30 с.

Дата поступления: 21.11.2013 г.

Научная публикация

Лаптева Е.А.

Белорусская медицинская академия последипломного образования

Нейроактивные соединения сыворотки крови и БАЛЖ как показатели активности воспаления у пациентов с различными фенотипами ХОБЛ

ХОБЛ

Резюме

Целью настоящего исследования явилось выявление системных эффектов ХОБЛ в соответствии с концепцией клинической гетерогенности заболевания. Проведены клиническое, компьютерно-томографическое, функциональное исследования, анализ бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ). Установлено, что КТ8Р ОГК является методом ранней диагностики бронхитического или эмфизематозного фенотипов, при прогрессировании которых претерпевает разнонаправленные изменения уровень фактора роста нервов (ФРН) как в крови, так и в БАЛЖ. Выявлена связь между

Нейроактивные соединения сыворотки крови и БАЛЖ как показатели активности воспаления у пациентов с различными фенотипами ХОБЛ – Лаптева Е.А.