

ПРОФПАТОЛОГИЯ

УДК 613.633:616.233-002

**ПОСТРОЕНИЕ МОДЕЛИ ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ
ОБСТРУКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПЫЛЕВОМ БРОНХИТЕ**

Д.С. Абзалиева

Национальный центр гигиены труда и профзаболеваний, г. Караганды

Формулы предсказания степени бронхиальной обструкции рекомендуется использовать с целью раннего прогноза бронхиальной обструкции при реабилитации больных хроническим пылевым бронхитом, когда врач, применяя язык цифр, имеет возможность достаточно убедительно доказать пациенту к каким положительным результатам приведут определенные профилактические меры. При медицинских осмотрах работающих во вредных условиях труда с целью раннего выявления признаков, препятствующих дальнейшему продолжению работы в контакте с неблагоприятными производственными факторами.

Ключевые слова: хронический пылевой бронхит, прогноз, мониторинг, бронхиальная обструкция

Несмотря на важное положение прогнозирования в медицинской науке, практика прогностических исследований остается весьма неразвитой. Сегодня в клинической практике к прогнозированию сохраняется два подхода. С одной стороны традиционный, основанный на неформальной оценке заболевания врачом. Он исходит из расплывчатых указаний типа «благоприятный», «неблагоприятный» и т.п. С другой стороны – статистический прогноз, основанный на результатах продольных исследований течения заболевания и реализуемый в виде вычислений на основе диагноза и других данных о пациенте.

Построение моделей предполагает вычисление и описание максимально простых ситуаций и факторов, более существенно влияющих на изучаемое явление [1]. Методические подходы к решению задач прогнозирования весьма разнообразны. Распространены подходы, связанные с применением элементов теории вероятности, в частности, статистическая проверка гипотез, последовательный статистический анализ Вальда. Все эти методы ориентированы на прогнозирование исходов патологических процессов. Для предсказания течения заболевания используются теория графов и марковских процессов. Получение прогноза высокого качества является трудоемкой и сложной процедурой. Следующей задачей, которую приходится решать при создании или использовании какого-либо метода прогнозирования

вания, является оценка качества получаемых прогнозов. Наиболее часто применяемой оценкой (М) является отношение числа (К) верных предсказаний ко всем анализируемым случаям (С), выраженное в %.

Значение величины М может служить мерой точности выбранного способа прогнозирования и зависит от многих факторов. К таким факторам следует отнести: полноту выбранной системы признаков, особенности течения заболевания в исследуемой группе, правильность учета признаков в прогностической модели. Другим распространенным критерием оценки качества прогноза является среднеквадратичная ошибка прогноза.

Цель исследования. Разработать модель прогнозирования развития бронхиальной обструкции у больных пылевым бронхитом.

Материалы и методы. При построении прогностической модели значения $ОФВ_1$ были использованы наиболее простые показатели, влияние которых на динамику изучаемого явления - $ОФВ_1$ достоверно подтверждено результатами собственных исследований. В данном случае мы использовали 6 объективно отобранных параметров: стаж работы во вредных условиях труда (x_1), длительность курения (x_2), частота обострений в году (x_3), частота простудных заболеваний в году (x_4), возраст больных (x_5), длительность заболевания (x_6).

В результате применения множественного регрессионного анализа была получена формула для прогноза ожидаемой величины $ОФВ_1$.

$$y = (-0,87)x_1 + (-0,53)x_2 + (-0,19)x_3 + (-0,04)x_4 + (-0,07)x_5 + (-2,5)x_6 + 103,4.$$

Получен достаточно высокий коэффициент детерминированности ($r^2=0,82$), в связи с чем, можно констатировать сильную зависимость между независимыми переменными, т.е. изучаемыми факторами и $ОФВ_1$. Больше, чем F-критическое, F-наблюдаемое значение, равное 103,7, доказывает неслучайный характер этой зависимости [2,3]. Таким образом, полученное уравнение регрессии с достаточно высокой достоверностью прогноза можно использовать для предсказания $ОФВ_1$. Полученную формулу для прогнозирования интересующей нас величины по набору известных параметров проверили с использованием функции «тенденция». За пределы одного стандартного значения ошибки постоянной выходят 20% прогнозируемых значений $ОФВ_1$ и всего 2 значения (1,6%) пересекает границы двойного значения ошибки, что говорит о достаточной степени достоверности прогноза $ОФВ_1$ при использовании полученной формулы.

Нами проанализированы все переменные, входящие в данное уравнение на статистическую значимость. По данным справочника по математической статистике [4] «t-критическое» в этом случае равно 2,01 (при 116 степенях свободы и $p < 0,05$). Нами были вычислены наблюдаемые t-значения для каждой независимой переменной, которые приводятся в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что все «t-наблюдаемые» значения имеют абсолютную величину большую, чем 1,96 («t-критическое»), следовательно, все переменные, использованные в уравнении регрессии, полезны для предсказания показателя ОФВ₁ на 95%-м уровне надежности. Помимо использования математической функции «тенденция» для доказательства точности созданной математической модели нами была проведена ее клиническая проверка.

Таблица 1 - Наблюдаемые t-значения для каждого изучаемого фактора

Независимая переменная	t-наблюдаемое значение
Стаж работы во вредных условиях труда	4,5
Возраст больного	2,5
Длительность заболевания	13,1
Длительность курения	3,2
Частота обострений в год	2,3
Частота простудных заболеваний	2,01

Нами были разработаны средства программной поддержки для проведения экспресс-анализа бронхиальной обструкции пациента и прогноза ее развития в зависимости от различных показателей и сопутствующих факторов и их возможной динамики. Программная продукция представляет собой страницу книги Excel с соответствующими подсказками, по которым врач должен заполнить соответствующие поля таблицы по данным конкретного пациента. После этого автоматически выводится ожидаемое значение величины ОФВ₁ и его доверительный интервал. Если наблюдаемое у больного значение ОФВ₁ входит в данный доверительный интервал, то учтенные нами факторы полностью определяют развитие бронхиальной обструкции у больного. В противном случае надо искать дополнительные факторы. Если же наш прогноз оказался удовлетворительным, то можно осуществить анализ возможных сценариев развития бронхиальной обструкции в будущем. Для этого достаточно изменить в продублированной строке данных больного значения тех показателей, изменение которых ожидается за время, на которое рассчитан прогноз. В результате автоматически будут получены ожидаемые величины ОФВ₁ для всех сценариев развития заболевания.

Точность прогноза ОФВ₁ по предлагаемой формуле изучалось на группе больных ХПБ в количестве 102 человек. Из этих 102 пациентов ранее нами были отнесены к первой группе, т.е. с первой степенью тяжести – 34 человека, ко второй (со второй степенью тяжести) – 35 человек и к третьей (третья степень тяжести) – 33. На момент контрольного обследования из первой группы во вторую перешли 17 пациентов, из второй в третью – 15.

Далее, используя разработанную нами программу для проведения экспресс-анализа прогноза бронхиальной обструкции у пациентов в зависимости от различ-

ных показателей и сопутствующих факторов, мы получили прогнозируемые параметры $ОФВ_1$, затем построили графики на основе параметров, рассчитанных нами (прогнозируемых) и фактически измеренных значений $ОФВ_1$. На этих же графиках отобразили планки Y -погрешности для рассчитанных прогнозируемых значений $ОФВ_1$, которые указывают границы ошибки средней этих значений. Подавляющее большинство измеренных значений $ОФВ_1$ (85,3%) лежат в поле Y -погрешностей прогнозируемых, т.е. укладываются в рамки одной ошибки средней. Исключение составляют параметры $ОФВ_1$ у 15 больных, что составляет 14,7%. Таким образом, клиническая проверка показала, что предлагаемые формулы прогноза позволяют с высокой степенью достоверности (85,3%) предсказывать параметры $ОФВ_1$ через определенное время при естественном течении заболевания, а также при устранении влияния любого из заложенных в уравнении факторов.

Формулы предсказания степени бронхиальной обструкции рекомендуется использовать с целью раннего прогноза бронхиальной обструкции при реабилитации больных ХПБ, когда врач, применяя язык цифр, имеет возможность достаточно убедительно доказать пациенту, к каким положительным результатам приведут определенные профилактические меры; при медицинских осмотрах работающих во вредных условиях труда с целью раннего выявления признаков, препятствующих дальнейшему продолжению работы в контакте с неблагоприятными производственными факторами. При этом результаты, вытекающие из вероятностных моделей (идеализированных ситуаций) и позволяющие вынести суждение о характере динамики бронхиальной обструкции у конкретного пациента, естественно, носят вероятностный характер и сообщают информацию, необходимую для принятия решения врачом-клиницистом.

В результате корреляционно-регрессионного анализа установленная обратная сильная взаимосвязь между стажем работы в условиях угольных шахт и $ОФВ_1$ с высокой степенью достоверности говорит о несомненном участии воздействия угольно-породной пыли в механизмах формирования бронхиальной обструкции. В большей степени это влияние проявляется у больных третьей группы, со средним стажем работы в контакте с угольно-породной пылью - $24,363 \pm 2,3$ года, коэффициент корреляции здесь составляет $r = -0,69 \pm 0,04$. В группе больных со 2 степенью тяжести (стаж работы - $20,29 \pm 2,1$ года) коэффициент корреляции несколько ниже ($r = -0,58$), в то же время, как у больных 1-ой группы, где средний подземный стаж работы незначительный ($M = 8,78 \pm 1,2$), сила влияния на $ОФВ_1$ выражена слабо ($r = -0,31 \pm 0,7$). Аналогичную тенденцию можно проследить, анализируя уравнения линейной регрессии. Коэффициенты линейной регрессии при усилении степени тяжести заболевания возрастают с $-0,1814$ до $-0,6510$. Сравнение средних значений $ОФВ_1$ у обследуемых больных с ожидаемыми показателями, показывает, что устранение влияния вредных факторов угольных шахт позволит улучшить $ОФВ_1$ в среднем на 23-40%. Различия между средними и ожидаемыми, в случае устранения фактора стажа подземной работы, величинами $ОФВ_1$ достоверны также во второй и

третьей группах. У больных первой группы при устранении контакта с вредными факторами значимого увеличения $ОФВ_1$ не произойдет.

Результаты и их обсуждение. Таким образом, именно при длительном воздействии вредных факторов угольных шахт, в бронхах создаются условия для формирования необратимой бронхиальной обструкции. По нашим данным, наиболее значим вклад курения в развитие бронхиальной обструкции на первых этапах развития ХПБ, о чем свидетельствуют самая сильная корреляционная зависимость между курением и $ОФВ_1$ в первой группе и значительно большая (в 4,3 раза), чем в других группах скорость снижения $ОФВ_1$. Отмечена тенденция к уменьшению степени влияния курения по мере прогрессирования заболевания.

Значимые корреляционные зависимости в группе «курильщиков», по силе превосходящие таковые у больных основных групп, соотношения коэффициентов линейной регрессии, как и у больных основных групп, более высокие ожидаемые показатели $ОФВ_1$, свидетельствуют в пользу несомненного влияния курения на процессы формирования бронхиальной обструкции. Таким образом, полученные нами данные доказывают, что именно на первых этапах формирования ХПБ наиболее выражено патологическое действие табачного дыма. Это действие многопланово и проявляется, прежде всего, в развитии атрофических процессов в слизистой бронхиального дерева и прогрессирующей бронхиальной обструкции. Полученную нами достаточно сильную корреляционную зависимость $ОФВ_1$ от частоты обострений ХПБ ($r=-0,42$) можно объяснить тем, что в условиях снижения защитных сил организма инфекционный фактор может иметь основное значение в прогрессировании обструктивных изменений при ХПБ и, чем чаще его обострения, тем скорее формируются обструкция дыхательных путей, эмфизема легких, диффузный пневмосклероз с дыхательной недостаточностью [5-7].

По нашим данным, количество простудных заболеваний и $ОФВ_1$ находятся в обратной средней силы зависимости, с коэффициентом корреляции $-0,36$. О значении вирусных инфекций в формировании бронхиальной обструкции говорит и более высокий, чем средний, ожидаемый, в случае устранения влияния вирусных инфекций на организм, показатель $ОФВ_1$. Так, среднее значение $ОФВ_1$ у обследуемых больных – 61,01%, ожидаемый показатель – 63,9%. Таким образом, можно говорить о роли острых респираторных вирусных инфекций в формировании бронхиальной обструкции. Вирусы, действуя цитотоксически на реснитчатый эпителий, повреждают его и способствуют внедрению бактерий в слизистую оболочку бронхов. Следовательно, во-первых, частота простудных заболеваний может быть использована как фактор в построении прогностической модели, во-вторых, профилактические мероприятия в отношении острых респираторных инфекций необходимо рассматривать как одну из составных частей противорецидивной терапии при ХПБ.

Анализ силы влияния длительности заболевания на $ОФВ_1$ в группах, разбитых по возрасту, в котором появились клинические признаки ХПБ позволяет сделать определенные выводы. Зависимость $ОФВ_1$ от длительности заболевания более

выражена у лиц, с началом заболевания в более старшем возрасте. Следовательно, чем позже возникло заболевание, тем большую вероятность более агрессивного течения оно имеет. Это можно объяснить особенностями дыхательного аппарата и газообмена у лиц пожилого возраста, когда в слизистой оболочке и мышцах гортани, трахеи и бронхов развиваются атрофические процессы, происходит естественное возрастное снижение синтеза эластина; в костно-мышечном скелете происходит дегенеративно-дистрофические превращения, приводящие к уменьшению подвижности грудной клетки; изменяется и нервный аппарат, регулирующий дыхание; ослабевает регулирующее воздействие коры головного мозга на дыхание. Все перечисленное приводит к уменьшению дыхательного объема и жизненной емкости легких. Необходимо отметить, что с возрастом число больных ХПБ увеличивается. Свидетельство этому результаты корреляционно-регрессионного анализа – средней силы обратный коэффициент корреляции между возрастом наших пациентов и $ОФВ_1$ (-0,33).

Выявление различной степени влияния каждого из вышеперечисленных факторов в развитии ХПБ на разных стадиях заболевания, имеет большое значение в определении подходов к лечению заболевания и его профилактике. Так при первой и второй степени тяжести заболевания устранение одного из основных факторов риска – курения табака чрезвычайно важное условие успешности профилактики и лечения ХПБ. Третья степень тяжести ХПБ требует направления усилий на подавление инфекции и вызванного ею воспаления слизистой бронхов и ее профилактики. Однако, следует отметить, что, несмотря на многочисленные упоминания в литературе о роли вышеперечисленных факторов в развитии и прогрессировании ХПБ, мы не встретили ни одной работы, в которой была бы дана количественная оценка влияния факторов и математически доказана различная сила воздействия каждого фактора риска в зависимости от степени тяжести заболевания. Хотя были предприняты попытки объективизации тяжести состояния больных хроническим бронхитом на основе экспертной информации [8]. Также нами впервые математически обоснована значимость факторов риска с оценкой их долевого участия в формировании бронхиальной обструкции у больных ХПБ с применением регрессивного анализа нормализованных показателей. Темпы снижения $ОФВ_1$ у больных различны и зависят от наличия комплекса патогенетических факторов, поэтому, определив относительный вклад каждого из них, можно прогнозировать степень их влияния на респираторную дисфункцию. Это дает возможность обоснованно и дифференцированно подходить к рекомендациям по профилактике и лечению больных ХПБ с различной степенью тяжести заболевания. Успешная реабилитация приведет к снижению темпов прогрессирования диффузного повреждения бронхов, ведущего к нарастанию дыхательной недостаточности, снижению частоты обострений, удлинению ремиссии, в конечном итоге, улучшению качества жизни.

Наличие большого количества факторов риска создает определенные трудности в оценке их сочетанного влияния на патологический процесс. Как показали

наши исследования, факторы риска неравнозначны в этом процессе, а отдельно взятый признак, как правило, не является характерным. Возникла необходимость в количественной оценке каждого фактора риска и определения сочетанного действия этих факторов на снижение ОФВ₁. Методика прогнозирования апробирована, у 85,3% больных прогнозируемые значения ОФВ₁ укладываются в рамки \bar{Y} -погрешности, что говорит о высокой степени достоверности прогноза (более 95%). Приводятся примеры мониторинга ФВД у больных с хроническим пылевым бронхитом с различной исходной степенью обструкции и прогнозом течения заболевания.

У больного Г., 56 лет, ГРОЗ, подземный стаж 22 года. Наблюдается с 1995 года с хроническим пылевым бронхитом (история болезни № 112) с исходной легкой степенью обструкции (рисунок 1) наблюдается положительная динамика показателей ФВД, что возможно связано с диагностикой пылевого бронхита на ранних этапах заболевания и подключением своевременных профилактических и лечебных мероприятий. Несмотря на то, что у данного больного отмечается снижение показателя МОС₇₅, прирост ОФВ₁ указывает на благоприятный прогноз течения заболевания, при дальнейшем исключении других отрицательных факторов прогноза. Наличие резерва компенсаторно-приспособительных механизмов легочной системы подтверждается положительной динамикой ЖЕЛ, ФЖЕЛ и обратимость бронхообструктивных изменений по увеличению ОФВ₁, МОС_{25,50}. Однако проявляется особенность клинического течения пылевого бронхита, это раннее присоединение необратимого компонента бронхиальной обструкции, которая проявляется в снижении скоростных показателей на уровне дистальных бронхов - МОС₇₅.

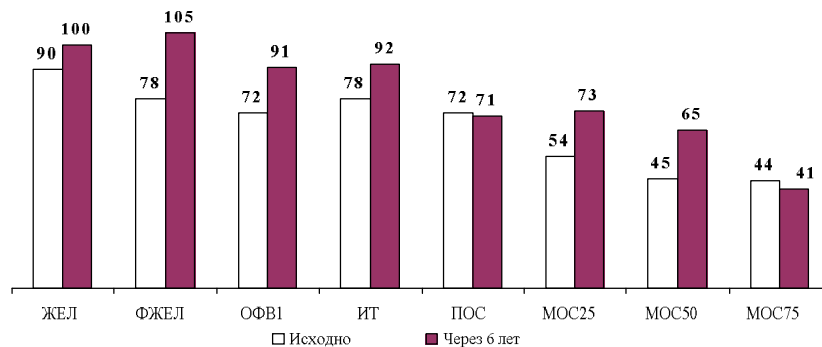


Рисунок 1 - Динамика показателей ФВД у больного Г.

У больного К., 57 лет (№ истории болезни 1243), подземный стаж 26 лет, подземный электрослесарь ш. Карагандинская. Наблюдается с ХПБ с 1994 года при исходной умеренной бронхиальной обструкцией мониторинг ФВД (рисунок 2), позволил выявить неуклонное снижение всех показателей и формирование выраженных вентиляционных нарушений как рестриктивного так и обструктивного характера. Прогноз течения заболевания у данного больного является неблагоприятным.

ным. В данном случае кроме длительного стажа во вредных пылевых условиях, больной является злостным курильщиком с индексом курения 25 и показателем пачка / лет 220. Больным с аналогичным анамнезом при первичной постановке профессионального диагноза необходимо кроме выведения из пылевых условий работы проводить активную терапию против табачной зависимости. Отсутствие данных мероприятий способствовало неблагоприятному течению заболевания и формированию выраженных генерализованных обструктивных нарушений бронхиального дерева (снижение ОФВ₁, ПОС, МОС_{25,50,75} и выраженных рестриктивных изменений вентиляционной функции (снижение ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ) в результате развития эмфиземы легких.

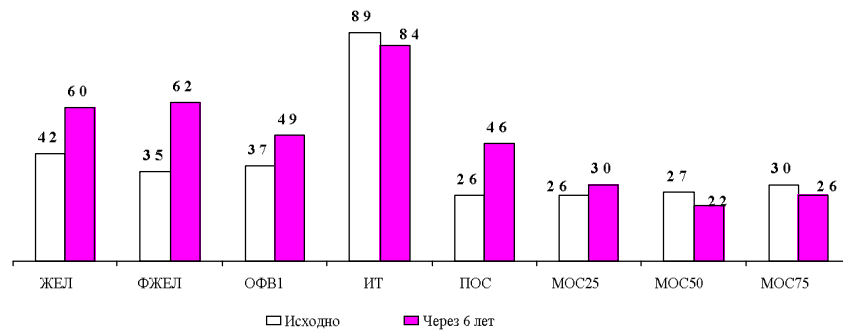


Рисунок 2 - Динамика показателей ФВД у больного К.

У больного В., 56 лет, подземный стаж 32 года, ГРОЗ на ш. Горбачева. Наблюдается с 1995 года с ХПБ (№ истории болезни 1501) при начальном исследовании мониторинга ФВД (рисунок 3) выявлялись выраженные нарушения вентиляционной функции легких по смешанному типу, однако относительно высокие показатели индекса Тиффно и пиковой скорости свидетельствовали об отсутствии развития утомляемости мышц грудной клетки и наличия резервных возможностей организма. Анализ ведения данного больного показал применение всех возможных путей воздействия на модифицируемые факторы прогноза течения заболевания сразу при первичной постановке профессионального диагноза. Несмотря на длительный стаж курения - 19 лет, наличие сильно выраженной мотивации бросить курить, способствовало постепенному снижению количества выкуриваемых сигарет с конечным итогом - отказ от курения. Кроме того, больной ежегодно проходил: санаторно-курортное лечение, неоднократное стационарное лечение, включая в условиях клиники НЦ ГТиПЗ МЗ РК, находился на диспансерном учете по месту жительства и амбулаторно получал вакцинацию в течение последних 4-х лет. Больной самостоятельно обучился методу дыхательной гимнастики по Бутейко и активно занимался в течение 6 последних лет.

Несмотря на исходную выраженную бронхиальную обструкцию благодаря воздействию на всевозможные модифицируемые факторы прогноза: исключение фактора производственной вредности и курения, профилактические мероприятия по предупреждению острых респираторных заболеваний и обострений хронического бронхита и активизация компенсаторных возможностей дыхательной системы в виде дыхательных упражнений, был достигнут положительный результат по улучшению течения заболевания в виде стабилизации обструктивных нарушений: повышение $ОФВ_1$, $МОС_{25}$, улучшение вентиляции с повышением ЖЕЛ, ФЖЕЛ. Развитие патологии в результате необратимых процессов приводит к снижению показателей $МОС_{50}$, $МОС_{75}$, однако темпы снижения не превосходят ожидаемое при наличии всех первоначальных факторов риска.

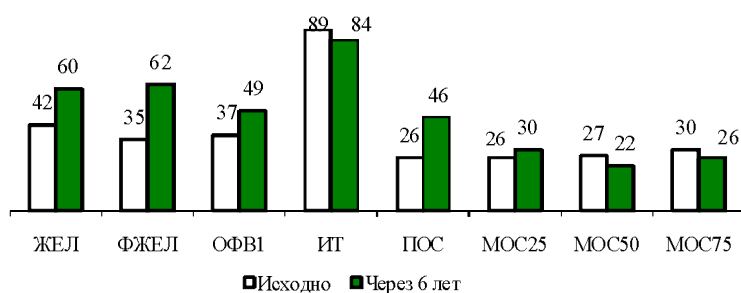


Рисунок 3 - Динамика показателей ФВД у больного В.

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать следующие **выводы:**

1. Применение математической модели прогноза параметров $ОФВ_1$, основанной на доступных методах обследования больного дает врачу возможность раннего прогноза развития бронхиальной обструкции; при работе по реабилитации больных ХПБ достаточно убедительно доказать пациенту, к каким положительным результатам приведут определенные профилактические меры.

2. Результаты, вытекающие из вероятностных моделей (идеализированных ситуаций) позволяют вынести суждение о характере динамики бронхиальной обструкции у конкретного пациента, естественно, носят вероятностный характер и сообщают информацию, необходимую для принятия решения врачом-клиницистом.

3. Разработанная система мониторинга и математическая модель прогноза бронхообструктивных нарушений у больных пылевым бронхитом позволяет адекватно управлять процессами диагностики, лечения и динамического наблюдения за профессиональными больными. Результаты прогностических исследований позволяют наилучшим образом реализовать возможности, которыми в настоящее время

располагает система здравоохранения и решить основную задачу по снижению заболеваемости, осложнений и экономических расходов, обусловленных профессиональными бронхитами.

Литература

1. Sherill D.L., Enright P.L., Kaltenborn W.T. Predictors of longitudinal change in diffusing capacity over 8 years // Am.J. Respir. Crit.Care Med. -1999. - P. 1883-1887.
2. Максимов Г.К., Сеницын А.Н. Статистическое моделирование многомерных систем в медицине. - М.: Медицина, 1983. - 143 с.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. - М.: МедиаСфера, 2002. - 312 с.
4. Мисюк Н.С., Мастыкин А.С., Кузнецов Г.П. Корреляционно-регрессионный анализ в клинической медицине. - М., 1975. - 190 с.
5. Рушкевич О.П., Борисенкова Р.В. Критерии диагностики пылевых профессиональных заболеваний рабочих угольной промышленности // Медицина труда и пром. экология. – 1996. - № 7. - С. 24-29.
6. Коровина О.В., Лифшиц Н.А., Соболева Л.Г. К вопросу о хронических бронхитах у работающих в литейных цехах // Неспецифические заболевания лёгких на промышленных предприятиях. - Л.: ВНИИП, 1978. - С. 24-26.
7. Laursen L.C. Chronic obstructive pulmonary disease // Am.G. Respir. Crit. Care Med. –2001. - V. 56 (7). - P. 759-781.
8. Wiggs BR., Bosken C., Pare P.D. A model of airway narrowing in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease (see comments) // Amer. Rev. Respir. Dis. – 1992. - V. 145, № 6. - P. 1251-1258.

Тұжырым

Созылмалы шанды бронхит ауруларында бронх обструкциясының өзгерістерінің ағымын болжайтын регрессиондық модель мен СШБ клиникалық-функционалдық белгілерінің мәліметтілігін бағалауда кластерлық талдау жасау, ЖДКШ көрсеткіші көбінесе (84% жоғары) аурудың ауыр дәрежесінің анықталуын көрсетті. Әр фактордың маңыздылығын есептегенде ЖДКШ төмендеуін болжаудың айтарлықтай предикторлық факторлары мыналар: аурудың ұзақтығы, шаң жағдайындағы жұмыс өтілі, СШБ қайталап ауруы, суық тию, темекі шегу.

Түйінді сөздер: созылмалы шанды бронхит, болжам, мониторинг, бронх обструкциясы

Summary

Developed regress model of bronchia obstruction infringements at patients with CDB and use the cluster analysis for estimation of clinic functional symptoms information of CDB has shown model of current forecasting, that in most cases (over 84 %) parameter FEV₁ really reflects of disease degree. The most significant prediction factors predicting