

## СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЯЖЕСТИ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии»,

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*Метод иерархического (древовидного) кластерного анализа был применен у тридцати семи взрослых пациентов с муковисцидозом (возраст восемнадцать – тридцать семь лет). В результате анализа было выделено три кластера в соответствии с тяжестью клинико-функциональных нарушений у пациентов с муковисцидозом.*

*С целью разработки алгоритма отнесения пациентов с муковисцидозом к тому или иному кластеру было построено дерево классификации для обследованных пациентов (обучающая выборка).*

**Ключевые слова:** муковисцидоз, кластерный анализ, дерево классификации.

**N.V. Manovitskaya, O.N. Harevich, G.L. Borodina**

### **THE METHOD OF DETERMINING THE SEVERITY OF CLINICAL AND FUNCTIONAL STATUS OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS**

*The method of hierarchical (tree-like) cluster analysis was applied to 37 adult patients with cystic fibrosis (age 18-37 years). The analysis has been allocated three clusters in accordance with the severity of clinical and functional impairment of patients with cystic fibrosis. In order to develop an algorithm for inclusion of patients with cystic fibrosis to a particular cluster classification tree was built for the examined patients (training set).*

**Key words:** cystic fibrosis, cluster analysis, classification tree.

**М**уковисцидоз (МВ) – наиболее частое моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза, характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем. Поражение органов дыхания – наиболее частое проявление МВ, встречающееся у 75-95% пациентов, и в наибольшей мере определяющее тяжесть течения и прогноз заболевания [1]. Для разработки дифференцированных программ медицинской реабилитации при МВ необходимы критерии оценки клинико-функционального статуса пациентов.

Целью исследования явилась попытка выявить значимые критерии для разделения пациентов с МВ по тяжести клинико-функционального состояния при помощи многомерных статистических методов.

#### **Материалы и методы**

В течение года под наблюдением находились 37 пациентов со смешанной (33 пациента) и легочной (4 пациента) формой МВ, 16 мужчин и 21 женщина, медиана возраста 24 года (18-37 лет). Критериями включения в исследования был установленный диагноз МВ, возраст 18 лет и старше. Всем пациентам было выполнено полное клинико-функциональное обследование, а также микробиологическое исследование мокроты на флору. Для оценки толерантности к физической нагрузке проводился 6-ти минутный шаговый тест в соответствии со стандартными протоколами (P.L.Enrigh, D.L.Sherill, 1998), пройденная

дистанция измерялась в метрах и сравнивалась с должными показателями [2,3].

Для проведения кластерного анализа у обследованных пациентов были отобраны следующие параметры: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) по данным спирометрии – лучшее значение за последний год, индекс массы тела (ИМТ), количество обострений бронхолегочного воспалительного процесса за последний год, длина пройденной дистанции по данным 6-ти минутного шагового теста.

Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0. Для описания переменных использовали методы непараметрической статистики, рассчитывали величины верхней (p75) и нижней квартилей (p25) и медианы (Me) в виде Me [p25; p75]. При попарном сравнении количественных показателей несвязанных групп использовали U-критерий Манна-Уитни, для сравнения качественных показателей – точный критерий Фишера (двусторонний тест). В качестве порогового уровня статистической значимости принимали  $p < 0,05$ .

Для разделения обследованных пациентов на группы был применен метод иерархического (древовидного) кластерного анализа (метод Варда) [4].

С целью разработки алгоритма отнесения пациентов с МВ к тому или иному кластеру было построено дерево классификации для обследованных пациентов (обучающая выборка) при следующих установках: метод ветвления –

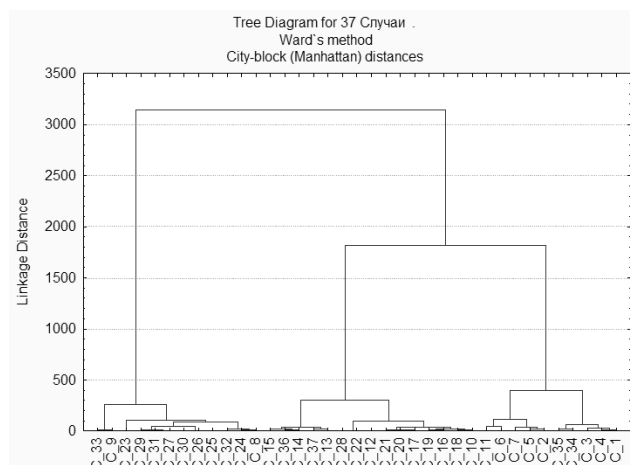


Рис. 1. Древоидная диаграмма объединения 37-и пациентов в кластеры

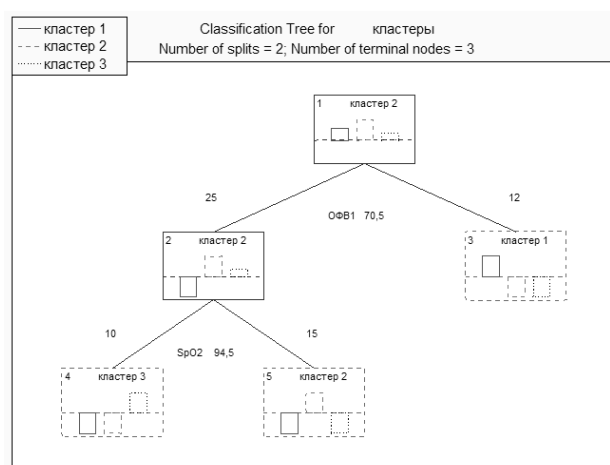


Рис. 2. Дерево классификации для предсказания принадлежности наблюдения к определенному кластеру (n=37)

полный перебор вариантов для одномерных ветвлений по методу C&RT, правило остановки – прямая остановка (Fact), условия остановки – доля неклассифицируемых 0,05 [4].

**Результаты и обсуждение**

В результате проведенного анализа были выделены три кластера. Последовательность объединения в кластеры показана в виде вертикальной древоидной диаграммы на рисунке 1.

К кластеру 1 (на диаграмме слева направо) были отнесены 12 пациентов с нормальными значениями или легким снижением ОФВ<sub>1</sub> - медиана 93,5% должного значения

(диапазон значений 75% - 109%), редкими обострениями бронхолегочного процесса за последний год - медиана 1 обострение (минимально 0 обострений - максимально 2 обострения за год), относительно высокой толерантностью к физической нагрузке - медиана длины пройденной дистанции по данным 6-ти минутного теста 720 м (диапазон значений 686 м – 780 м), нормальным ИМТ - медиана 21,2 кг/м<sup>2</sup> (19,0 кг/м<sup>2</sup> – 24,6 кг/м<sup>2</sup>).

К кластеру 2 были отнесены 15 пациентов с умеренным или выраженным снижением ОФВ<sub>1</sub> - медиана 59,5% (диапазон значений 43% - 69%), средней толерантностью

Таблица 1. Клинико-функциональная характеристика пациентов в кластерах

Параметр	Кластер 1 n =12	Кластер 2 n= 15	Кластер 3 n=10	Попарное сравнение		
				P <sub>1-2</sub>	P <sub>2-3</sub>	P <sub>1-3</sub>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> 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 <sub>1</sub> , % Me [25;75]	93,5 [87;109]	59,5 [45;68]	26,5 [21;33]	=0,02	=0,03	<0,001
Длина дистанции, м Me [25;75]	720 [ 680;760]	688 [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
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
SpO <sub>2</sub> в покое, % Me [25;75]	98 [98;99]	96 [ 95;97]	92,5 [89;93]	>0,05	=0,01	<0,001
Наличие Ps.aeruginosa, n	7	9	10	>0,05	>0,05	=0,04
Наличие мукоидных форм Ps.aeruginosa, n	2	10	9	=0,02	>0,05	=0,002
Осложнения: цирроз печени, сахарный диабет, т п	-	4	5	-	-	-
Пневмоторакс в анамнезе, n	-	-	4	-	-	-

к физической нагрузке - медиана длины пройденной дистанции по данным 6-ти минутного теста 588 м (диапазон значений 540 м – 647 м), медиана количества обострений составила 2,5 обострения за последний год (диапазон значений 2 обострения - 3 обострения), медиана ИМТ - 19,3 кг/м<sup>2</sup> (диапазон значений 16,3 кг/м<sup>2</sup> – 21,2 кг/м<sup>2</sup>).

Кластер 3 составили 10 пациентов с резко выраженным снижением ОФВ<sub>1</sub> - медиана 26,5% должного значения (диапазон значений от 18% до 36%), частыми обострениями бронхолегочного процесса за последний год - медиана 5 обострений (диапазон значений 4 обострения - 6 обострений), сниженной толерантностью к физической нагрузке – медиана длины пройденной дистанции по данным 6-ти минутного теста 443 м (диапазон значений 320 м – 540 м), низким ИМТ – медиана 17,0 кг/м<sup>2</sup> (диапазон значений 13,0 кг/м<sup>2</sup> – 18,0 кг/м<sup>2</sup>).

У пациентов в полученных кластерах дополнительно были изучены пол, возраст, жизненная емкость легких (ЖЕЛ), сатурация гемоглобина в состоянии покоя (SpO<sub>2</sub>), наличие хронической колонизации синегнойной палочки (*Ps. aeruginosa*) и ее мукоидных форм по данным микробиологического исследования мокроты на флору, наличие осложнений.

Изученные клиничко-функциональные параметры пациентов в кластерах представлены в таблице.

Несмотря на сложившееся мнение о неуклонном прогрессировании и тяжести течения МВ у взрослых, очевидно, что пациенты значительно различаются по степени клиничко-функциональных нарушений. В результате проведенного анализа было доказано, что взрослые пациенты с МВ разделяются на три группы по степени тяжести клиничко-функционального состояния: кластер 1 – легкие клиничко-функциональные нарушения, кластер 3 – значительно выраженные нарушения и кластер 2 – промежуточный между ними.

Как показывает таблица, не было выявлено статистически значимых различий в кластерах по полу и возрасту пациентов.

Хроническая колонизация синегнойной палочки (*Ps. aeruginosa*) в бронхиальном дереве чаще определялась у пациентов из кластера 3, чем из кластера 1 (p=0,04). Мукоидные штаммы *Ps.aeruginosa* чаще определялись у пациентов из кластеров 2 и 3 по сравнению с пациентами из кластера 1 (соответственно p=0,02 и p=0,002). Однако у взрослых пациентов с МВ хроническая колонизация *Ps.aeruginosa* не всегда приводила к утяжелению течения бронхолегочного процесса (7/12 пациентов с хронической колонизацией *Ps. aeruginosa* в кластере 1). Литературные источники подтверждают возможность длительного малосимптомного течения МВ при наличии хронической колони-

зации *Ps. aeruginosa* (A.K.Webb, 1995) [5].

Осложнения заболевания со стороны органов желудочно-кишечного тракта (цирроз печени и инсулино-зависимый сахарный диабет) наблюдались у пациентов из кластеров 2 и 3 и не встречались у пациентов из кластера 1. Пневмоторакс в анамнезе имелся только у пациентов из кластера 3.

Далее с целью разработки алгоритма отнесения пациентов с МВ к тому или иному кластеру было построено дерево классификации для обследованных пациентов (обучающая выборка). Из всех анализируемых клиничко-функциональных и лабораторных параметров для построения дерева классификации программой были отобраны два признака – ОФВ<sub>1</sub> и SpO<sub>2</sub> в состоянии покоя. Решение получено на 2-х ветвлениях и на 3-х терминальных узлах. Граф представлен на рисунке 2.

Цена глобальной кросспроверки, которая определялась для анализа успешности классификации, составила 0,081. Цена кросспроверки (0,045) оказалась значительно меньше цены глобальной кросспроверки, следовательно, дерево было построено с ошибкой, близкой к минимальной.

Таким образом, при помощи построенного дерева классификации удалось определить границы значений ОФВ<sub>1</sub> и SpO<sub>2</sub>, позволяющие разделять взрослых пациентов с МВ на группы соответственно тяжести клиничко-функционального состояния.

Таким образом, в результате проведенного анализа выделено три кластера пациентов в соответствии с тяжестью клиничко-функциональных нарушений при МВ. Разработано простой алгоритм отнесения пациентов к определенному кластеру. Данный способ позволяет объективно подойти к оценке тяжести поражения бронхолегочной системы при МВ и может быть использован для дифференциации пациентов при разработке программ медицинской реабилитации.

#### Литература

1. Капранов, Н.И. Успехи и проблемы в диагностике и лечении муковисцидоза в России / Н.И. Капранов // Пульмонология. 2001. - №3. - С.9-16.
2. Enright, P.L. Guide lines for the six - minute walk test / P.L. Enright, D.L. Sherrill // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. - 1998. - Vol. 158. - P. 1384-1387.
3. Enright, P.L. ATS Statement: Guidelines for the six - minute walk test. / P.L. Enright // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166. - p.111-117.
4. Халафян, А.А. Статистика 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей / А.А. Халафян. – М.: Бином, 2010. – 436 с.
5. Webb, A.K. The treatment of pulmonary infection in cystic fibrosis. / A.K. Webb // Scand. J. Infect. Suppl. - 1995. - Vol. 96. – P. 63-67.

Поступила 27.05.2013 г.