

**Татьяна Кобец
Сергей Стафеев
Валерия Танага**

**Астма у детей. ГИС-технологии в
оценке факторов риска**

Impressum / Выходные данные

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek: Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Alle in diesem Buch genannten Marken und Produktnamen unterliegen warenzeichen-, marken- oder patentrechtlichem Schutz bzw. sind Warenzeichen oder eingetragene Warenzeichen der jeweiligen Inhaber. Die Wiedergabe von Marken, Produktnamen, Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen u.s.w. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Библиографическая информация, изданная Немецкой Национальной Библиотекой. Немецкая Национальная Библиотека включает данную публикацию в Немецкий Книжный Каталог; с подробными библиографическими данными можно ознакомиться в Интернете по адресу <http://dnb.d-nb.de>.

Любые названия марок и брендов, упомянутые в этой книге, принадлежат торговой марке, бренду или запатентованы и являются брендами соответствующих правообладателей. Использование названий брендов, названий товаров, торговых марок, описаний товаров, общих имён, и т.д. даже без точного упоминания в этой работе не является основанием того, что данные названия можно считать незарегистрированными под каким-либо брендом и не защищены законом о брендах и их можно использовать всем без ограничений.

Coverbild / Изображение на обложке предоставлено: www.ingimage.com

Verlag / Издатель:

LAP LAMBERT Academic Publishing

ist ein Imprint der / является торговой маркой

OmniScriptum GmbH & Co. KG

Heinrich-Böcking-Str. 6-8, 66121 Saarbrücken, Deutschland / Германия

Email / электронная почта: info@lap-publishing.com

Herstellung: siehe letzte Seite /

Напечатано: см. последнюю страницу

ISBN: 978-3-659-67622-2

Copyright / АВТОРСКОЕ ПРАВО © 2015 OmniScriptum GmbH & Co. KG

Alle Rechte vorbehalten. / Все права защищены. Saarbrücken 2015

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ, СИМВОЛОВ, СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1	
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ВРЕДНЫХ ФАКТОРОВ СРЕДЫ НА РАЗВИТИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ПОМОЩЬЮ СТАТИСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ГИС- ТЕХНОЛОГИЯХ.....	6
ГЛАВА 2	
ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА КУРОРТЕ.	18
ГЛАВА 3	
Р - ФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ В ОЦЕНКЕ ИММУННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.....	25
ГЛАВА 4	
ОЦЕНКА ИММУНИТЕТА С ПОМОЩЬЮ Р-ФАКТОРНОГО АНАЛИЗА БЕЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГИС.....	35
ЛИТЕРАТУРА.....	60
СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ.....	62

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ, СИМВОЛОВ, СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ

- БА – Бронхиальная астма
- ЖЕЛ – Жизненная емкость легких
- ИГКС – Ингаляционные глюкокортикостероиды
- ИФА – Иммуноферментный анализ
- МОС 25 – Максимальная объемная скорость выдоха при 25% от форсированной жизненной емкости (в л/с)
- МОС50 - Максимальная объемная скорость выдоха при 50% от форсированной жизненной емкости (в л/с)
- МОС75- Максимальная объемная скорость выдоха при 75% от форсированной жизненной емкости (в л/с)
- ОФВ1 – Объем форсированного выдоха в литрах за первую секунду
- ПДК - Предельно допустимые концентрации
- ПОС – Пиковая объемная скорость выдоха
- ПСВ – Пиковая скорость выдоха
- ПЭП - Позитивное давление на выдохе
- ССС – Сердечно сосудистая система
- ФВД – Функция внешнего дыхания
- ФЖЕЛ – Форсированная жизненная емкость легких
- ЧДД – Частота дыхательных движений
- ЧСС – Частота сердечных сокращений
- ЭКГ - Электрокардиограмма
- ЭОС – Электрическая ось сердца
- Ig E- иммуноглобулин E
- PQ – время прохождения возбуждения по предсердиям и атриовентрикулярному узлу до миокарда желудочков, он составляет 0,12-0,18 (до 0,2)
- PEP - Positive expiratory pressure
- QRS- время возбуждения желудочков сердца, он составляет 0,06-0,08 (до 0,1)
- QT - электрическая систола желудочков, зависит от пола, возраста, частоты сердечного ритма
- QTс- коррегированный интервал QT
- ГИС ГеоИнформационные Системы (часто – картографические системы)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Бронхиальная астма детского возраста является серьезной медицинской и социальной проблемой и занимает ведущее место среди «заболеваний века» [207,208]. БА является мультифакториальным заболеванием в развитии, которого играют роль наследственная предрасположенность и вредные факторы среды. ВОЗ установила, что состояние здоровья, зависит на 18-20% от состояния окружающей среды. При этом одним из маркеров экологического неблагополучия является увеличение частоты заболеваний органов дыхания, особенно среди детского населения. Одной из причин увеличения распространенности БА в мире, считают, увеличенную антигенную нагрузку вследствие общего влияния природных и антропогенных факторов, особенно техногенных загрязнений [3,5,9]. Большую роль в развитии и течении БА играют аэрополлютанты (пыль, оксид углерода, соединения серы, азота, формальдегид и др.). Однако вклад каждого из этих поллютантов в развитие БА изучен недостаточно. Нам известны две попытки наших коллег в Украине, сравнить формально данные по заболеванию БА с близостью проживания от шоссе дорог. Формализовались данные в ГИС -системах ArcView 3.1 ArcGis 9.2 .

Выдающийся итальянский физик и астроном, один из основателей точного естествознания, Галилео Галилей (1564-1642) говорил, что "Книга природы написана на языке математики". Роль математики заключается в построении и анализе количественных математических моделей, а также в исследовании структур, подчинённых формальным законам.

Обработка и анализ экспериментальных результатов, построение гипотез и применение научных теорий в практической деятельности требует использования математики.

Попытки использовать математическое моделирование в биомедицинских направлениях начались в 80-х гг. 19в. Идея корреляционного анализа, выдвинутая английским психологом и антропологом Гальтоном и усовершенствованная английским биологом и математиком Пирсоном, возникла как результат попыток обработки биомедицинских данных. В последние годы активное внедрение в медицину методов математического моделирования и создание автоматизированных, в том числе и компьютерных, систем существенно расширило возможности диагностики и терапии заболеваний. Одной из разновидностей медицинских компьютерных диагностических систем является диагностика с постановкой конкретного диагноза на основе имеющейся информации. Математическая статистика разрабатывает методы статистической обработки и анализа данных, занимается обоснованием и проверкой их достоверности, эффективности, условий применения, устойчивости к нарушению условий применения и т.п. Для оценки факторов риска развития БА могут быть использованы статистические методы: ГИС- технологии и “собственно Р - факторный анализ”. Подобных работ в Украине и России нами практически не обнаружено.

ГЛАВА 1

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ВРЕДНЫХ ФАКТОРОВ СРЕДЫ НА РАЗВИТИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ПОМОЩЬЮ СТАТИСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ГИС- ТЕХНОЛОГИЯХ.

1.1 МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ (ТЕОРИЯ)

Поскольку в большинстве медицинских статей, использующих статистические приемы последним уделяется весьма скромное место, мы решили несколько расширено осветить вопрос об отдельных методах и допусках их применения с таким сложным биологическими объектами, как человеческие особи. Поэтому в обсуждении результатов совместно с медицинской интерпретацией будет и математическая. В частности **целью** нашего исследования явилось определение эффективности собственно Р - факторного анализа в прогнозировании риска развития и осложненного течения бронхиальной астмы (и других сопутствующих заболеваний) у детей. А также (по возможности) попыткой выявления воздействия на детей антропогенной нагрузки в пространстве-времени. Эта попытка, разумеется, невозможна без так называемых ГИС- технологий. Мы использовали лицензионные программы ArcView 3.1 и ArcGis 9.2 совместно с нашими программами – препроцессорами (переходниками <http://statdos.narod.ru/>) . Непосредственно для математических исследований была применена серия статистических методов из пакета по статистике StaffGraf\StaffStat [8]. Данный пакет опирается в первую очередь не на красивый интерфейс и огромное количество раздробленных методов, которым грешат многие официальные программы по статистике, а на устойчивость алгоритмов к разнообразным данным и пакетные режимы. В него включены как авторские программы, так и модули из проверенных 10-летиями пакетов программного обеспечения, такие как SSP, CERN. Пакет написан на языке FPS1 и работает под ДОСом (Windows98) в режиме 32 разрядного расширения. Врачи могут использовать и современные статпакеты, которых нынче много, мы их сознательно не называем.

Для изучения выборки в первую очередь применялся комплекс программ, позволяющий сразу рассчитать средние, дисперсии, законы распределения, оценки законов распределения, гистограммы, матрицу коэффициентов корреляции, матрицу собственных векторов, матрицу факторных нагрузок, и, в конечном счете, пересчитать исходные данные в факторы. Как показывают наши наблюдения над серией выборок, все параметры у людей (в первую очередь крови) приблизительно подчиняются многомерному нормальному распределению, что позволяет применять к выборке указанные статистические исследования. Если же анализируя гистограмму, врач видит, что ее форма не совсем похожа на нормальный закон,

не беда. В математической статистике, и это надо отметить, много статистического аппарата **нет**. Другое дело, когда на гистограмме и графиках однозначно видно би- и полимодальное распределение (2 и более больших пиков на гистограмме, 2 облака на графиках, пример приводится ниже), эта выборка, прежде чем будет посчитана должна быть разделена на 2 и более частей.

Собственно Р-факторный анализ.

Философский смысл метода собственно Р-факторного анализа состоит в том, что имея огромное количество параметров крови и других параметров (возраст, рост, вес, давление и т.д.) врач не может, например, реально понять помогло ли лечение больному, как он вообще себя чувствует, максимум, что он может, это сравнить параметры крови с утвержденной нормой. Однако норма - дело относительное, она для разных групп (генеральных совокупностей) разная. Группы эти могут входить в единую выборку исследуемых больных. Факторный же анализ выявляет линейные и околоточные закономерности между признаками и сокращает их численность. Мы в данном случае будем трактовать конкретный фактор как статистическую - биохимическую ассоциацию. Почему статистическую. К сожалению, для идеального подсчета должна быть выборка в тысячи пациентов, тогда, уточнятся коэффициенты корреляции и соответственно факторные нагрузки, и если выборка делится на группы, будет возможность спокойно и однозначно разделить пациентов. Тогда бы мы свободно могли бы назвать результаты расчетов биохимическими ассоциациями, которые можно было трактовать, как, например, переход (перерождение) одного типа клеток в другой, или единую их одновременную генерацию из одного органа (гемопоз, например, из тимуса Т-клетки, из костного мозга - макрофаги и т.д.). В реальности используются выборки по 50-100 человек, которые хоть и применимы для расчета, но выходные их параметры тоже являются случайными величинами. Только проработав с серией выборок, врач сможет понимать и интерпретировать их результаты.

Физический смысл факторов, - практически не теряя информацию (энергию, работу), мы сокращаем исходную выборку, например выборка из 40 признаков и 48 пациентов мы сократили на 5-6 факторов и 48 пациентов. В силу ортогональности (независимости) факторов мы можем говорить, что полученные ассоциации независимы друг от друга.

Геометрический смысл факторов - если первичные коэффициенты корреляции представить как координаты неких векторов, то они изначально будут по-разному располагаться друг к другу. Пусть М-количество исследуемых признаков. После определенного поворота, где первым в М-мерном пространстве находится максимальное

облако определенной безразмерной длины, которая становится 1м собственным значением (мерой рассеяния), а координаты его и будут 1-м фактором, следующий максимальный разброс облака ищется перпендикулярно первому, собственное значение становится меньше первого, это получается 2-й фактор. И так далее. Как видно из описания, таких факторов будет столько же сколько и признаков. Однако, как правило, у последних факторов настолько мало собственное значение, что использовать их нецелесообразно и их принимают за ошибку. Реально используют первые факторы. Общая сумма собственных значений на 100% объясняет все поведения многомерного облака, или, проще сказать, все биохимические и иные зависимости. Если у 1,2,3 фактора сумма собственных значений объясняет общие закономерности выборки на 80%, то остальные факторы можно просто выбросить. Реально получают ассоциации (факторы), где параметры хорошо коррелируют друг с другом. Пример, - АлАт -Ас-Ат -диастаза [8]. Поскольку они, как показали наши исследования, находятся в единой сцепке, их можно заменить одним "искусственным параметром" крови. Следует отметить, что при сборе данных число признаков должно быть максимально большим. Врач не должен задавать только определенные параметры крови, исходя из того, что он уже "все знает". Иначе могут возникнуть ложные факторы, основанные на косвенной корреляции. Также, применительно к анализу крови должна быть уверенность, что разные лабораторные заказы "сбиваются" друг с другом. Также может возникнуть занятный случай, когда 1-й фактор возникнет из разных лабораторных заказов (как в случае с гемоглобином).

1.2 ВОЗДЕЙСТВИЕ ТЕХНОГЕННОЙ НАГРУЗКИ НА ДЕТЕЙ

В развитии БА играют роль наследственные факторы и антропогенные загрязнители. Состояние окружающей среды во многих странах мира, в том числе, в Украине, продолжает ухудшаться. Сегодня в мире синтезировано 20 млн. химических веществ и ежегодно их количество увеличивается. В Украине от промышленных предприятий в атмосферу попадает 11 млн. тонн загрязнителей, среди них 76 загрязняющих веществ, 11 канцерогенов и 6 из них являются мутагенами [12,13]. В южном регионе Украины сложные экологические обстоятельства определяются одновременным функционированием химического, транспортного, энергетического промышленных комплексов.

Один из основных источников загрязнения атмосферы является автомобильный транспорт. На долю загрязнения от продуктов сгорания топлива приходится 30-32% общих выбросов [8,11].

Важным антропогенным загрязнителем воздуха является оксид углерода (4й класс опасности). Источником его выброса в атмосферу являются промышленность, отопление, теплообеспечение и автотранспорт. Оксид углерода — это вещество является продуктом

неполного сгорания топлива, время его жизни в атмосфере составляет 2–4 месяца.

Присутствие оксида углерода в атмосферном воздухе не может ощущаться человеком по запаху либо цвету. Оксид углерода считается вдыхаемым ядом, способным создавать дефицит кислорода в тканях тела, нарушать тканевое дыхание, снижать потребление тканями кислорода и таким образом воздействовать на дыхательную, кроветворную и нервную системы. Кроме этого оксид углерода нарушает функцию надпочечников и снижает сопротивляемость по отношению к инфекциям. У здоровых людей эффект легкого отравления проявляется в уменьшении способности выносить физические нагрузки. Этот эффект зависит как от концентрации газа, так и от времени пребывания человека в загрязненной атмосфере. Оксид углерода не является накапливающимся ядом — процесс неблагоприятного воздействия на человека обратим, хроническое отравление оксидом углерода вызывает воспаление и отек в бронхах и легочной ткани.

Соединения серы (диоксид серы, 3й класс опасности, и сероводород, 2й класс опасности) вместе составляют 25% выбросов в атмосферу. Они попадают в воздух вследствие сгорания угля, нефтепродуктов [11]. Диоксид серы — это вещество является индикатором использования резервных видов топлива предприятиями теплоэнергетического комплекса (мазут, уголь, газ низкого качества) и выбросов дизельного автотранспорта. В результате воздействия на организм человека двуокиси серы (SO_2) и родственных с нею соединений может возникать целый ряд хронических и острых последствий для здоровья (легочно-сердечная недостаточность, нарушение иммунного статуса, понижение сопротивляемости инфекциям). Особенно высокая чувствительность к диоксиду серы наблюдается у людей с хроническими нарушениями органов дыхания, с астмой. В газообразной форме SO_2 может вызывать раздражение органов дыхания, а в случае краткосрочного воздействия высоких доз в зависимости от индивидуальной чувствительности может наблюдаться мучительный удушливый кашель, острая эмфизема и отек легких. Вторичный продукт H_2SO_4 в основном оказывает свое влияние на функцию дыхания. Такие его соединения, как полиядерные аммиачные соли или сульфаторганические вещества, оказывают механическое воздействие на бронхи и, будучи легко растворимыми химическими соединениями, свободно проникают через слизистые оболочки дыхательных путей в организм, вызывая нарушение деятельности ряда важных ферментативных систем. SO_2 — раздражающе действует главным образом на верхние дыхательные пути, при более сильном воздействии может поражать и глубокие дыхательные пути.

Оксид (3-й класс опасности) и диоксид азота (2-й класс) и аммиак (4-й класс) поражают слизистую оболочку дыхательных путей, нарушают функцию мерцательного эпителия и повышают экскрецию слизи, вызывают бронхоспазм. При повышении выбросов этих веществ в воздух даже в незначительных концентрациях увеличивается частота обострений

бронхиальной астмы. Диоксид азота сильно раздражает слизистые оболочки дыхательных путей. Функциональным эффектом, вызываемым диоксидом азота, является повышенное сопротивление дыхательных путей, т.е. развитие бронхиальной гиперреактивности. Иными словами, NO₂ вызывает увеличение усилий, затрачиваемых на дыхание. Эта реакция наблюдалась у здоровых людей при концентрации NO₂ в четыре раза ниже порога обнаружения. А люди с хроническими заболеваниями легких испытывают затрудненность дыхания уже при концентрации 0,038 мг/м³. Оксид азота NO и диоксид азота N₂O в атмосфере встречаются вместе, поэтому чаще всего оценивают их совместное воздействие на организм человека. Только вблизи от источника выбросов отмечается высокая концентрация NO. При сгорании топлива в автомобилях и в тепловых электростанциях примерно 90% оксидов азота образуется в форме монооксида азота. Оставшиеся 10% приходятся на диоксид азота. Однако в ходе химических реакций значительная часть NO превращается в N₂O - гораздо более опасное соединение. Длительное воздействие оксидов азота вызывает слушивание эпителия дыхательных путей, освобождение медиаторов воспаления, расширение бронхов, увеличение объема легких, ухудшение сопротивляемости легких к бактериям. Люди, страдающие астмой, могут быть более чувствительны к прямым воздействиям NO₂. У них легче развиваются осложнения (например, воспаление легких) при кратковременных респираторных инфекциях.

Измерение концентрации выбросов производится непосредственно в потоке газов. Но следует знать, что диоксид азота представляет собой опасность для здоровья человека, даже если его концентрация в воздухе меньше ПДК, особенно при длительном действии и его можно считать одним из ведущих компонентов загрязнения атмосферы [11].

Формальдегид (2-й класс опасности) - это бесцветный газ, обладающий резким запахом в больших концентрациях. Он сильно раздражает глаза и дыхательные пути. Его длительное воздействие может вызвать гиперчувствительность, при которой люди могут испытывать сильное вредное влияние с последующей реакцией на очень низком уровне.

Формальдегид содержится в выбросах производств химических, строительных материалов, линолеума, толя, рубероида, пергамина, пенопласта, минераловатных плит, синтетических жирных кислот, синтетических материалов. Формальдегид оказывает общетоксическое действие, вызывает поражение ЦНС, бронхов, лёгких, печени, почек, органов зрения. Формальдегид обладает раздражающим, аллергенным, мутагенным, канцерогенным действием [11].

Наименьшие адаптационные возможности организма к неблагоприятным факторам окружающей среды, выявляют у детей, чья иммунная система находится в стадии развития. Действие пыли обусловлено однотипными молекулярными и клеточными механизмами. При контакте с пылевыми частицами мембрана альвеолярного макрофага начинает интенсивно

захватывать кислород, это явление получило название «дыхательный взрыв». Практически весь кислород, поглощенный дополнительно, не используется на энергетические и пластические потребности клетки. Особая ферментная система фагоцитов-NADPH-оксидаза – превращает кислород в свободные радикалы. Экологические загрязнители участвуют в формировании БА разными путями: образованием Ig E –антител к химическим веществам, активацией неиммунологическим путем дегрануляции тучных клеток с развитием воспаления, индуцированием ранее сформировавшихся аллергических реакций. Накопление в воздухе оксидов углерода, серы, азота, формальдегида, промышленной пыли ведет к нарушению функции сурфактанта в легких, ферментов в тканях дыхательных путей [11]. Это в свою очередь, усиливает окисление липидов, образование свободных радикалов. Нарушение функции мембран клеток, их рецепторных белков, приводит к накоплению эндогенных токсинов (перекисей, альдегидов, кетонов и др.) в результате этого развиваются аутоаллергические состояния, такие как бронхиальная астма [11]. В последние годы выражена тенденция к увеличению частоты и тяжести БА у детей школьного возраста, что обусловлено недостаточной резистентностью детского организма к длительному влиянию стрессовых эндо и экзогенных факторов.

1.3 НАШИ ПРИМЕРЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТЕХНОГЕННОЙ НАГРУЗКИ

Как всегда, предприятия - загрязнители стараются разными действиями избежать обвинения в загрязнении воздуха, воды, почвы. Приведем лишь один пример из нашего опыта, когда мы (Стафеев С.К. и др. 89) проводили массовую воздушную съемку на фенол, формальдегид возле одного подмосковного завода пластмасс. Съемку мы проводили по официальному запросу властей, учитывая множественные жалобы жителей дачных поселков на массовые заболевания (преимущественно детей) включая ”раковые” заболевания. Экологическая съемка проводилась целый день в двух стационарных точках, с экспозицией полчаса, методом “пробулькивания” забранного воздуха через аспиратор с соответствующим реагентом. Как ни странно, последующий анализ не показал превышения ПДК ни в одной пробе. Однако когда мы из местной лаборатории взяли дополнительные анализы, мы увидели что в дачных поселках превышения существенны. Наложив карту заболеваний на карту рельефа и проанализировав розу ветров, мы поняли что с завода, стоявшего на горе вредные тяжелые компоненты ”сдувались” и осаждались в болотистой (дачной) местности. В дальнейшем мы узнали, что перед нашим приездом завод стал работать в *полсилы*. Учитывая, что вокруг отравленного места никаких других источников загрязнения не было в радиусе 30км, проанализировав рельеф, границу водораздела, розу ветров мы однозначно доказали что данный завод и отравляет дачников.

Как видим, в отдельных случаях используя 1-2 дополнительные карты, можно выяснить источники загрязнения. В большинстве же случаев, особенно в городах находится 100 -1000

разнородных источников разнородных загрязнений и доказать что тот же фенол образовался от конкретного источника крайне сложно.

С другой стороны, часто огромные средства, выделяемые на экологию в РФ распыляются без практической отдачи. Приведем пример неплохой экологической съемки масштаба 1-200 000. Конечный вариант экологической карты (авт. Стафеев С.К., гис-лаборатория ВИЭМС 2006г.) приведен в интернет – ссылке

http://history-maps.ru/pictures/all_0/u_6_0/g_6_1/small_93/.

Там также использовался Р – факторный анализ . Однако не выявлено, какие именно заболевания и на каком радиусе воздействия были у жителей вследствие воздействия мультифакторного загрязнения. Хотя врачи так же были привлечены для той же комплексной съемки. В результате ”экологи” создали свою карту, врачи – свою.

1.4 НЕСКОЛЬКО ПРИМЕРОВ МЕДИКО-СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ.

Оценить роль тех или иных факторов среды в развитии БА возможно с помощью ГИС-технологий и нескольких отдельных статистических программ (в частности Р - факторного анализа).

Целью данного исследования явилась оценка влияния вредных факторов среды на развитие бронхиальной астмы у детей и подростков с помощью статистических методов в ГИС-технологиях.

Материалы и методы. Для решения поставленной задачи нами была использована методика совместимости геохимических и медицинских данных, что, насколько нам известно, в странах СНГ никто еще успешно не применял. Для медико-экологической съемки, было введено понятие о «масштабе съемки» [13]. Минимальным масштабом съемки мы называем дом, где проживают от одного до нескольких заболевших определенной болезнью, причем дом переведен в x-y координаты, соответствующие конкретному плану населенного пункта, поэтому, после первичной формализации данных никаких врачебных тайн не выдается. В нашем исследовании «медицинская съемка» соответствует отбору медицинских карт и их формализации (о формализации медицинских данных мы подробно говорили в предыдущих статьях)[14].

По своим и компилятивным данным были созданы базы данных с частотой заболевания БА детей и подростков, по разным городам Крыма, за несколько лет отдельно. Нами были взяты средние данные (по годам) о загрязнении этих городов разными газами и пылью. Путем формализации выборки у нас получилось 5 городов, внутри которых мы поместили данные по 2005, 2007 и 2008 гг.

В таблице 1.1 представлен пример последовательного заполнения таблицы для последующего экспорта в ГИС-систему.

Таблица 1. 1

Динамика уровня поллютантов в исследуемых городах.

	CO2	Пыль	NO2	SO2	Формальд	HF	HCl	Аммиак	H2SO4	7-14лет	15-17лет
2005	2	0.2	0.06	0.008	0.003			0.02		7	
2007	2	0.2	0.05	0.007	0.004			0.02		9	60
2008	2	0.2	0.04	0.004	0.004			0.01		3	65
керчь											
	CO2	Пыль	NO2	SO2	Формальд	HF	HCl	Аммиак	H2SO4	7-14лет	15-17лет
2005		0.3	0.05	0.054	0.015	0.006		0.08	0.02		
2007		0.3	0.05	0.017	0.013	0.012		0.5	0.03		5
2008		0.4	0.04	0.037	0.008	0.009		0.3	0.03		6
армянск											
	CO2	Пыль	NO2	SO2	Формальд	HF	HCl	Аммиак	H2SO4	7-14лет	15-17лет
2005	2	0.1	0.02	0.01	0.005					17	17лет
2007	2	0.1	0.02	0.012	0.006					11	145
2008	1	0.1	0.02	0.011	0.006					12	98
симферополь											
	CO2	Пыль	NO2	SO2	Формальд	HF	HCl	Аммиак	H2SO4	7-14лет	15-17лет
2005	2	0.2	0.05	0.02	0.007					7	17лет
2007	1	0.2	0.03	0.4	0.005					13	93
2008	1	0.3	0.04	0.04	0.005					7	66
ялта											
	CO2	Пыль	NO2	SO2	Формальд	HF	HCl	Аммиак	H2SO4	7-14лет	15-17лет
2005	4	0.2	0.07	0.052	0.015	0.06	0.17	0.8	0.02		
2007	4	0.2	0.07	0.46	0.014	0.019	0.13	0.4	0.03		21
2008	4	0.3	0.06	0.038	0.028	0.008	0.15	0.3	0.07	1	17
красноперекоск											

Как видно из таблицы 1.1, в г. Армянск вырос уровень серной кислоты, фтористого водорода в 1,5 раза и, что особенно важно вырос уровень пыли в 1,3 раза, а аммиака в 3,75. В Красноперекоске вырос уровень формальдегида и серной кислоты в 2 раза, а также уровень пыли в 1,5 раза. В г. Керчь вырос уровень формальдегида в 1,3. Однако в данном случае, для данного масштаба съемки мы не сможем выявить реальный комплексный источник загрязнения, для этого надо проводить эколого – медицинскую съемку на уровне города. Для того чтобы в расчетах присутствовал и год, мы несколько видоизменили выборку, заполнив все пустоты знаком отсутствия данных (в данном случае минус 1) и переделав каждый город в точку, например Керчь превратилась в 3 точки, (5_kerch – данные по 2005 году в Керчи) совмещенные в пространстве – см. табл. 3.8.

Таблица 1.2

Преобразованная выборка

	CO2	Пыль	NO2	SO2	Формальд	HF	HCl	Аммиак	H2SO4	7-14лет	15-17лет
5_kerch	2	0.2	0.06	0.008	0.003		-1	0.02	-1	7	-1
7_kerch	2	0.2	0.05	0.007	0.004		-1	0.02	-1	9	60
8_kerch	2	0.2	0.04	0.004	0.004		-1	0.01	-1	3	65
5_arman	-1	0.3	0.05	0.054	0.015	0.006	-1	0.08	0.02	-1	-1
7_arman	-1	0.3	0.05	0.017	0.013	0.012	-1	0.5	0.03	-1	5
8_arman	-1	0.4	0.04	0.037	0.008	0.009	-1	0.3	0.03	-1	6
5_simf	2	0.1	0.02	0.01	0.005		-1	-1	-1	17	-1
7_simf	2	0.1	0.02	0.012	0.006		-1	-1	-1	11	145
8_sim	1	0.1	0.02	0.011	0.006		-1	-1	-1	12	98
5_yalta	2	0.2	0.05	0.02	0.007		-1	-1	-1	7	-1
7_yalta	1	0.2	0.03	0.4	0.005		-1	-1	-1	13	93
8_yalta	1	0.3	0.04	0.04	0.005		-1	-1	-1	7	66
5_krasno	4	0.2	0.07	0.052	0.015	0.06	0.17	0.8	0.02	-1	-1
7_krasno	4	0.2	0.07	0.46	0.014	0.019	0.13	0.4	0.03	-1	21
8_krasno	4	0.3	0.06	0.038	0.028	0.008	0.15	0.3	0.07	1	17

Учитывая, что выходные данные будут представлены в Гис-системе, мы добавили к данным по каждому городу его координаты в градусах, (исходные координаты берутся из базы данных городов в разных Гис) см. табл. 1. 3.

Таблица 1.3

Преобразованная выборка

	CO2	Пыль	NO2	SO2	Формальд	HF	HCl	Аммиак	H2SO4	7-14лет	15-17лет	x-koord	y-koord
5_kerch	2	0.2	0.06	0.01	0.003	-1	-1	0.02	-1	7	-1	36.45840	45.33786
7_kerch	2	0.2	0.05	0.01	0.004	-1	-1	0.02	-1	9	60	36.45840	45.33786
8_kerch	2	0.2	0.04	0	0.004	-1	-1	0.01	-1	3	65	36.45840	45.33786
5_arman	-1	0.3	0.05	0.05	0.015	0.01	-1	0.08	0.02	-1	-1	33.70097	46.11192
7_arman	-1	0.3	0.05	0.02	0.013	0.01	-1	0.5	0.03	-1	5	33.70097	46.11192
8_arman	-1	0.4	0.04	0.04	0.008	0.01	-1	0.3	0.03	-1	6	33.70097	46.11192
5_simf	2	0.1	0.02	0.01	0.005	-1	-1	-1	-1	17	-1	34.10382	44.96164
7_simf	2	0.1	0.02	0.01	0.006	-1	-1	-1	-1	11	145	34.10382	44.96164
8_sim	1	0.1	0.02	0.01	0.006	-1	-1	-1	-1	12	98	34.10382	44.96164
5_yalta	2	0.2	0.05	0.02	0.007	-1	-1	-1	-1	7	-1	34.16917	44.49263
7_yalta	1	0.2	0.03	0.4	0.005	-1	-1	-1	-1	13	93	34.16917	44.49263
8_yalta	1	0.3	0.04	0.04	0.005	-1	-1	-1	-1	7	66	34.16917	44.49263
5_krasno	4	0.2	0.07	0.05	0.015	0.06	0.2	0.8	0.02	-1	-1	33.78712	45.96285
7_krasno	4	0.2	0.07	0.46	0.014	0.02	0.1	0.4	0.03	-1	21	33.78712	45.96285
8_krasno	4	0.3	0.06	0.04	0.028	0.01	0.2	0.3	0.07	1	17	33.78712	45.96285

Наконец, учитывая, что у нас по базе данных было много пропусков, пришлось их восстанавливать программой Метод Восстановления Зависимостей из статпакета <http://statdos.narod.ru/>. Они помогают, не влияя на законы распределения и начальные и центральные моменты по каждой переменной (загрязнению) проводить дальнейшую обработку данных

Далее мы посчитали (в ходе проведения факторного анализа) по получившейся выборке средние и дисперсии для каждой переменной, и выявили, что средняя “заболеваемость” подростков почти в 10 раз больше, чем детей 7-14 лет. А среднее почти всех поллютантов значительно выше “нормы”, за исключением пыли и аммиака. Но, как показало исследование, даже такие допустимые дозы пыли и аммиака для детей с астмой являются значимыми и оказывают свое патологическое действие в развитие и течение астмы у детей. Рассмотрим получившуюся матрицу факторов (табл. 1.4), затем выпишем факторы только с ‘большими весами’. Как видно из таблицы 1.4, поллютанты вносят весомый вклад в развитие бронхиальной астмы у детей школьного возраста. Особенно чувствительны к влиянию поллютантов подростки. Гормональная перестройка в этом возрасте, иммунологические изменения в организме подростка, по-видимому, ослабляют резистентность пациентов к вредному влиянию патологических факторов среды. Все изученные факторы, вносят свою лепту в развитие астмы детей школьного возраста: окись углерода, пыль, диоксид азота, диоксид серы, формальдегид, фтористый и хлористый водород, аммиак и серная кислота. Чрезвычайно важно, что поллютанты оказывают свое

патологическое воздействие на организм ребенка даже в том случае, когда имеется однократное превышение предельно допустимых доз в течение года, а средняя за год предельно допустимая доза остается нормальной

Распишем подробно таблицу 1.4, убрав незначимые факторные нагрузки.

Таблица 1. 4

Матрица полученных 3 факторов

Поллютанты	1 фактор	2 фактор	3 фактор
Оксид углерода	.879126	-.039465	-.007217
Пыль	.597658	.495251	-.060019
Диоксид азота	.803681	-.058721	.253317
Диоксид серы	.079901	-.062331	.970111
Формальдегид	.736374	.317501	.050325
Фтористый водород	.552096	-.741494	-.071146
Хлористый водород	.825890	-.295431	-.322278
Аммиак	.829319	-.431194	.027947
Соляная кислота	.539911	.647722	-.083331
7-14 лет	-.895989	-.119218	-.015354
15-17 лет	-.912152	-.122255	-.041179

1-й фактор, на 53.869% объясняет общую дисперсию (информацию):

$$-.912*15-17 \text{ let} \quad -.896*7-14 \text{ let} \quad + .540*H_2SO_4 \quad + .552*HF \quad + .598*pyl \quad + .736*formaldeg \\ +.804*NO_2+.826*HCl+.829*Amiak+.879*CO_2$$

Мы видим, что все поллютанты, за исключением диоксида серы влияют на заболеваемость астмой у детей в комплексе. Причем, учитывая, что бронхиальная астма является мультифакториальным заболеванием, в развитии которого играют роль как наследственные факторы, так и средовые факторы, необходимо отметить, что 54% приходится на роль средовых факторов. Чрезвычайно важно помнить, что из всех изучаемых поллютантов, на наш взгляд, наиболее важны пыль и аммиак, поскольку даже при незначительном количестве данных поллютантов в атмосфере у детей, предрасположенных к астме, может развиваться заболевание, а в случае наличия астмы у пациента, может наступить ухудшение состояния.

2-й фактор, на 14.788% объясняет общую дисперсию:

$$-.741*HF \quad -.431*Amiak \quad +.318*formaldeg \quad +.495*pyl \quad +.648*H_2SO_4$$

В данном случае не выявлено влияние на развитие астмы у детей фтористого водорода, формальдегида, серной кислоты, аммиака, пыли. Это значит, например, что отдельные заводы, хотя и являются загрязнителями, по каким либо причинам не влияют на

образование у детей БА в силу разных факторов, например, от розы ветров до производимой ими продукции. Мы рекомендуем СЭС исследовать этот комплекс загрязнений более тщательно (в пределах города произвести газовую съемку более мелкого масштаба), на предмет реальных конкретных источников загрязнения, которые возможно отвечают за *иные* заболевания.

3 фактор, на 10.273% объясняет общую дисперсию: $.970 * SO_2$. Отдельно выявился фактор (газовая составляющая) – диоксид серы. Поскольку он также не влияет, как показали проведенные исследования на развитие БА, в дальнейшем мы не будем его рассматривать.

Итак, проведя исследования по 6 городам, мы выявили всего 3 глобальных комплексных загрязнения, из которых только одно влияет на заболеваемость БА. Таким образом, составив базу данных (см. табл. 1.4) с вычисленными значениями факторов в каждой точке, экспортировав БД в лицензионный ключевой продукт ArcView 3.0a, взяв за основу стандартные слои с минимальной инфраструктурой (реки, рельеф, границы крупных городов и пр.) мы в условных единицах (а вычисленные факторы в силу нормировки обычно имеют значения от -1. до 1.) составили схему зависимости комплексного загрязнения городов и заболевания БА. Кроме того, данные по разным годам, мы разнесли 1 и 2 фактор с некоторым смещением координат влево, таким образом, у нас получилась пространственно - временная схема. Связь между заболеваемостью бронхиальной астмой и загрязненностью атмосферной среды поллютантами представлена на рис. 1.1. Хотелось бы отметить следующее, чем больше степень комплексного загрязнения, тем больше был бы для каждого города определенный значок, однако мы выбрали значок песочные часы, чтобы показать истинное положение между загрязнением и БА. Иными словами, для каждого города мы разбили загрязнение на воздействующее на заболевание БА (красный значек) и условно безопасное (синий значек). Сопоставлять мы их можем, поскольку, как мы говорили ранее значения их нормированы.

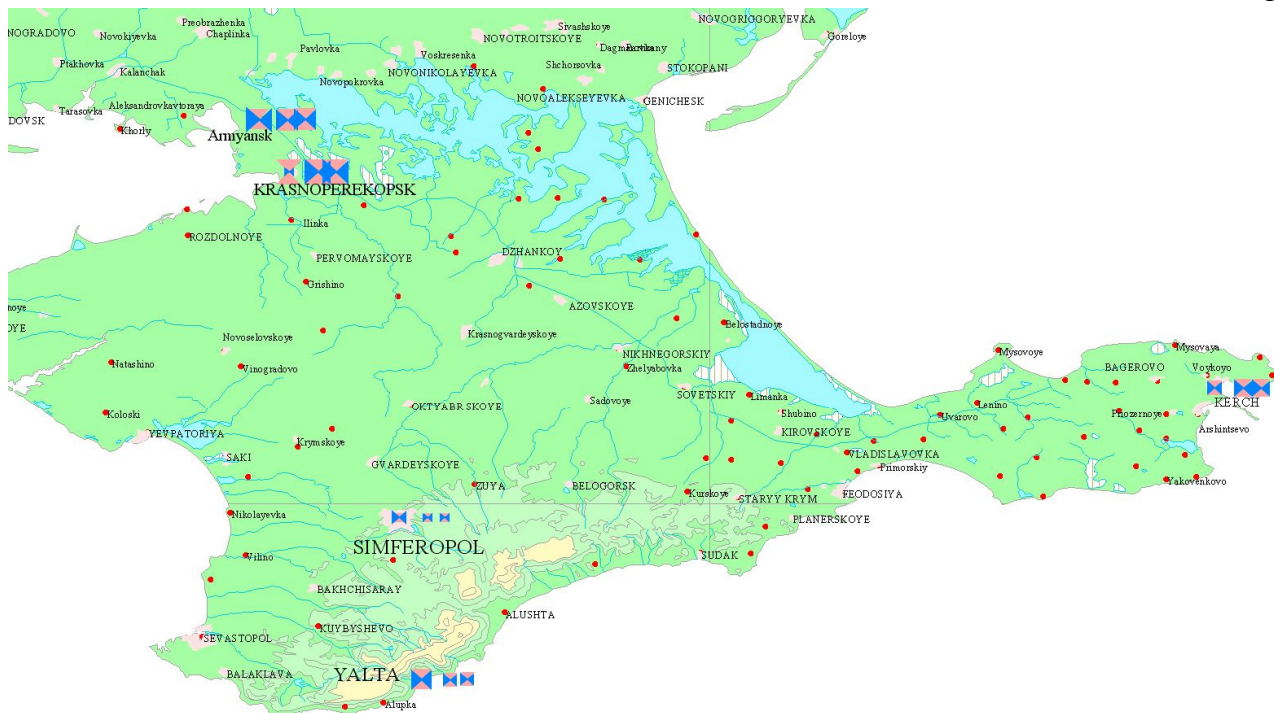


Рис. 1.1. Связь между заболеваемостью детей и подростков АР Крым бронхиальной астмой и загрязненностью атмосферной среды поллютантами. Примечание: красные «песочные часы» – поллютанты способствуют заболеваемости астмой, синие «песочные часы» – поллютанты не способствуют заболеваемости астмой. Годы идут на карте слева направо - (2005, 2007, 2008).

Рассмотрим эту карту-схему поподробнее. Из рис. 1.1, видно («песочные часы») как загрязнение поллютантами уменьшилось в Ялте, Симферополе, Красноперекопске. Однако в Красноперекопске остались на высоком уровне поллютанты, способствующие развитию астмы у детей. В Армянске уровень поллютантов, способствующих развитию астмы у детей и подростков, также остается высоким. А в Керчи, уровень поллютантов за 2007, 2008 года влияющих на развитие астмы у детей даже вырос. Мы проанализировали какие поллютанты были более значимы в том или ином городе. Так, например, по Симферополю, хотя уровень общего загрязнения весьма большой, (синие значки) загрязнение, влияющее непосредственно на БА (красные значки) – минимально для всех исследуемых городов. Фактически, применительно к БА мы разбили все загрязнители на те, что в комплексе способствует образованию БА, и те, которые не способствуют. Иное дело, и в этом мы не сомневаемся, 2 фактор (синие песочные часы на карте) провоцируют другие заболевания, но для этого, как мы говорили выше, помимо исследований комплексного загрязнения, надо собирать и комплекс заболеваний, характерных (для данного масштаба исследований) для конкретного города. По нашей информации в странах СНГ такие исследования никогда не проводились.

В главе мы обосновали необходимость комплексного подхода врачей и экологов для выяснения причин реальных заболеваний, как внутри мегаполиса, так и для более крупных районов. Данные исследования должны проводиться на уровне государства, с использованием ГИС- технологий. **Мы ввели условное понятие «медицинской съемки» и «масштаба медицинской съемки», для сопоставления с экологическими данными.** Путем формализации медицинских данных была построена карта-схема, позволяющая оценить течение БА во времени и в зависимости от активности конкретных источников загрязнения. Было выявлено, что максимальная заболеваемость БА наблюдается у подростков, которые в 10 раз более чувствительны, чем дети 7-14 лет, к воздействию таких аэрополлютантов, как пыль и аммиак, которые агрессивны для здоровья, даже при единичных выбросах в воздух превышающих ПДК. Кроме того исследование показало, что на долю патологических факторов среды, в частности аэрополлютантов приходится 54% факторов риска развития астмы у детей .

ГЛАВА 2

ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА КУРОРТЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГИС

За последнее десятилетие в Украине, как и во всем мире, особенно в странах с западным уровнем жизни, значительно увеличивается распространенность аллергических заболеваний, и прежде всего бронхиальной астмы. Распространенность бронхиальной астмы у детей составляет 15%, у взрослых-5-8%. Большую роль в развитии аллергических заболеваний играет наследственная предрасположенность, которая реализуется, под влиянием патологических факторов среды [14]. Однако, интересным представляется выявление отклонений не только в отдельных показателях спирограммы и электрокардиограммы у детей с бронхиальной астмой, а поиск статистических методов, позволяющих выявить взаимосвязи между отдельными факторами среды и характеристиками больного ребенка.

Для решения данной задачи может быть использован Р - факторный анализ.

Целью нашего исследования явилась оценка динамики факторов риска бронхиальной астмы у детей на курорте с помощью Р-факторного анализа.

Материалы и методы: Было обследовано 103 ребенка в возрасте от 7 до 17 лет (средний возраст $13,5 \pm 0,3$) с интермиттирующей и персистирующей бронхиальной астмой (БА) в периоде клиничко-лабораторной ремиссии. Из них мальчиков было 75(72,8%), девочек-28(27,2%). Длительность основного заболевания от 1 года до 13 лет. Все дети получали базисную терапию: щадяще-тренирующий режим, гипоаллергенную диету, сезонную климатотерапию, утреннюю гигиеническую гимнастику, лечебную физкультуру; курсами: массаж, мембраностабилизаторы, витамины, синглетно-кислородную терапию. Всем детям проводилось: исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось на аппарате

«Спироком-ХАИ» (Украина) с определением основных показателей: ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, ПОС, МОС 25-75, а состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) исследовали с помощью 12-канальной ЭКГ («Юкард-200», фирма «Ютас»-Украина). Обследование проводилось дважды при поступлении в санаторий и при выписке [9].

Математические методы исследования: Для комплексного изучения полученных параметров функции внешнего дыхания и состояния электрокардиограммы, для всей выборки из 103 детей была применена серия статистических методов из пакета по статистике StaffGraf\StaffStat [13] с использованием ArcGis 9.2 [6].

Для изучения выборки в первую очередь применялся комплекс программ, позволяющий сразу рассчитать средние, дисперсии, законы распределения, оценки законов распределения, гистограммы, матрицу коэффициентов корреляции, матрицу собственных векторов, матрицу факторных нагрузок, и, в конечном счете, пересчитать исходные данные в факторы [21,13].

Результаты и обсуждение: Как показало исследование, выявлено улучшение показателей функции внешнего дыхания на фоне санаторного лечения. Улучшились показатели ОФВ1 и, что чрезвычайно важно МОС75 (макс. Объемная скорость – 75% от ФЖЕЛ) улучшилась функция дыхания в мелких бронхах, важнейшего показателя нарушений функции внешнего дыхания характерных для больных БА. Отмечается также положительная динамика со стороны сердца. Уменьшилось количество аритмий за счет уменьшения числа тахи-, бради-, дыхательных аритмий и суправентрикулярных экстрасистолий. На фоне санаторно-курортного лечения также уменьшился у детей с БА коррегированный QT, что свидетельствует об уменьшении риска развития жизнеугрожающих аритмий.

Собственно Р-факторный Анализ

Приведем полученные накопленные отношения собственных значений

.13595 .23815 .32484 .39155 .44797 .49782 .54194 .58059 .61539 .64830 .67679 .70434 .73134
.75689 .78143 .80439 .82695

Как видно из накопленного отношения собственных значений вес, информация по каждому фактору, не очень значимая. Это можно объяснить большим количеством используемых бинарных параметров, присутствующих в выборке. Поэтому в дальнейшем мы будем использовать только некоторые факторы, с максимальным весом (информацией). Распишем полученные факторы с последующей их расшифровкой. Формулы факторов расписаны в порядке увеличения факторных нагрузок. Выпишем подряд 14 полученных факторов, с их расшифровкой и анализом.

*** 1фактор***, который на 13.595% объясняет общую дисперсию (45-мерную информацию)

-.76*ОФВ1_после -.76*ОФВ1_до -.75*МОС25_до-.75*МОС75_после -.73*МОС50_до-.73*МОС25_после -.72*МОС50_после-.7*ПОС_до -.67*МОС75_до-.59*ПОС_после-.4*ФЖЕЛ_до-.34*ФЖЕЛ_после-.33*ЖЕЛ_до-.27*ЧСС_до

Наиболее важны изменения в мелких бронхах для больных БА (МОС75) и этот показатель улучшился на фоне санаторного лечения, как и объем форсированного выдоха за секунду (ОФВ1), что говорит о благоприятном влиянии санаторных факторов на бронхиальную деятельность детей с БА. Как показало исследование, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у детей с БА вторичны и, по мере улучшения функции внешнего дыхания, уменьшения гипоксии, уменьшается и тахикардия, а также риск развития тяжелых аритмий. Для первого фактора мы приведем карту с разноской фактора по карте Крыма (рис.2). (Полную версию исследования с разноской всех факторов можно скачать по адресу http://history-fiction.ru/books/all_1/user_10_1/book_3035/)

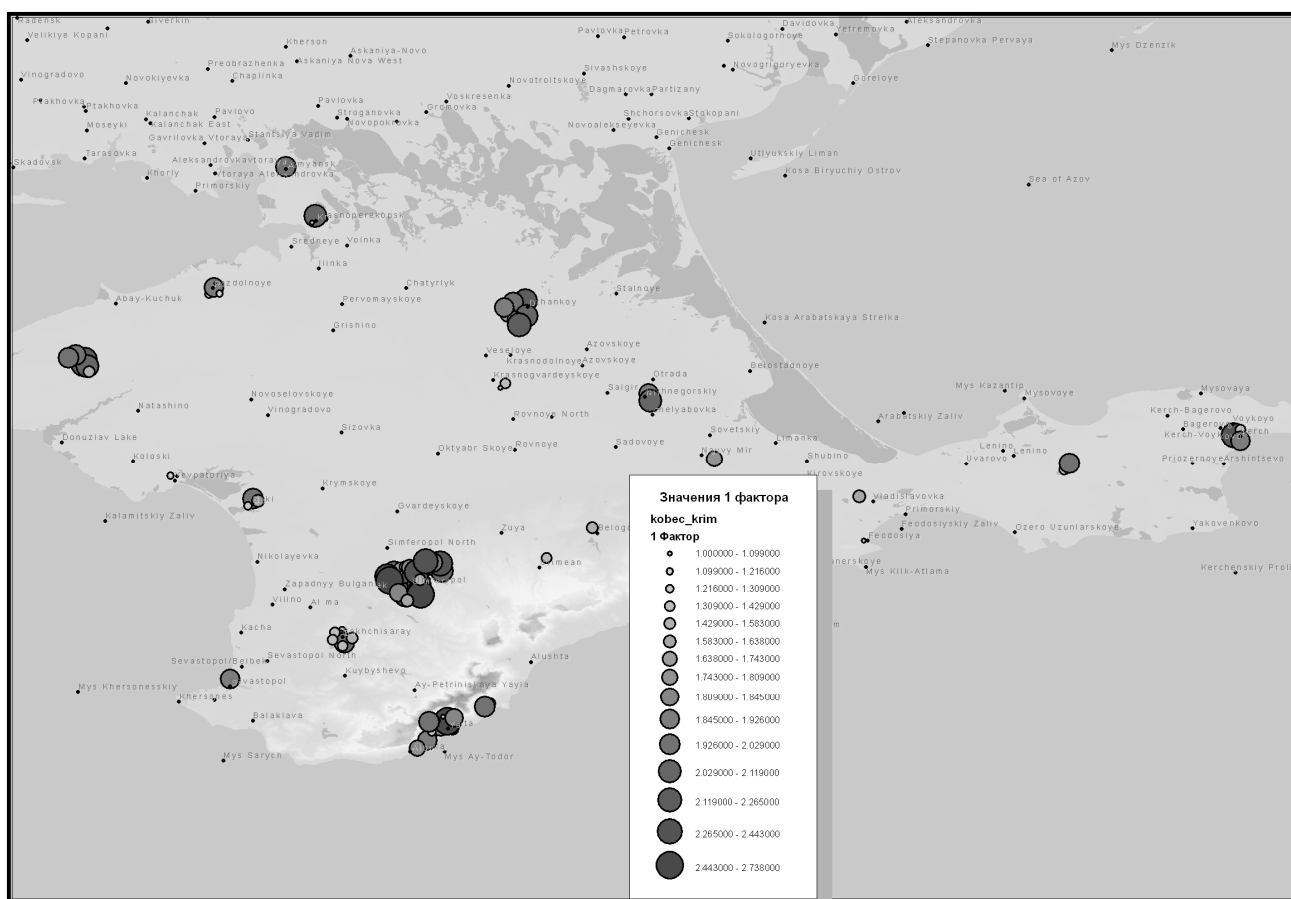


Рис.2 Карта Крыма с выноской значений 1 фактора.

На приведенной карте (Рис.2) разнесен 1 фактор, который показывает уменьшение тахикардии, гипоксии и тяжелых аритмий в пространстве (чем больше кружок, тем значимее улучшение после лечения в санатории). Как ни странно, минимальный эффект от лечения мы видим в частности в Красногвардейске, Красноперекопске, Бахчисарае, Евпатории, максимальный в Симферополе, Джанкое, Алушке и пр. Вполне возможно, что если бы у нас присутствовали хорошие количественные экологические данные, мы могли посмотреть на эту карту по-другому.

Хотелось бы отметить главное, если бы данные о детях были собраны по определенной сетке, хотя бы по 2 пробы на поселок (см маленькие точки на карте), можно было бы говорить о создании реальной медико-экологической карте Крыма.

***** 2 фактор*****, который на 10.220% объясняет общую дисперсию

$-.69*ЧСС_до-.6*Экология-.6*poll_Ф$ $-.58*ЧСС_после-.54*poll_П-.54*poll_СО-.32*ЛЖ$
 $Г_до-.25*$

$+.37*QT_после+.39*Возраст+.42*QRS_после+.45*QT_до+.53*RR_после+.662*RR_до$

Четко прослеживается взаимосвязь между показателями сердечной деятельности и степенью тяжести БА, возрастом ребенка. Причем влияние возраста на сердечную деятельность более значимо, что связано с анатомо-физиологическими особенностями сердца и сосудов ребенка. Наиболее выражена взаимосвязь между степенью тяжести БА и выраженностью гипертрофии левого желудочка. При тяжелом течении БА гипертрофия левого желудочка нарастает. По данным ЭКГ прослеживается связь между (ЧСС) и интегральным показателем корегированным QT (QTc), чем чаще ЧСС отклоняется от возрастных показателей в ту или иную сторону, тем больше величина показателя QTc, что свидетельствует о риске развития жизнеугрожающих аритмий у ребенка. Наиболее опасным для детей с БА астмой из воздушных поллютантов является формальдегид, причем мальчики к его воздействию более чувствительны, в то время как девочки более чувствительные к воздействию угарного газа и пыли.

*** 3 фактор***, который на 8.669% объясняет общую дисперсию

$-.62*ЧСС_после-.36*ЧСС_до$
 $+.29*QT_до+.38*RR_до+.57*QT_после+.64*RR_после$
 $+.7*Экология+.7*poll_Ф+.7*poll_СО+.7*poll_П$

У детей с бронхиальной астмой первичны нарушения со стороны дыхательной системы и вторичны изменения со стороны сердечной системы. Поэтому неблагоприятные факторы среды первично способствуют ухудшению функции внешнего дыхания, работы бронхов, особенно мелких, что приводит к гипоксии, которую сердце пытается компенсировать путем увеличения сердечных сокращений, а при дальнейшем усилении метаболических нарушений в сердце возникает гипертрофия его отделов. Причем патологический процесс начинается с правого желудочка и переходит на правое предсердие. Как показало исследование, гипертрофия правого желудочка наблюдалась у детей, длительно болеющих БА, или у детей с тяжелым течением БА на ранних этапах заболевания. Воздушные поллютанты формальдегид, пыль, угарный газ ухудшают течение астмы у детей.

*** 4 фактор***, который на 6.671% объясняет общую дисперсию

$-.35*роl-.32*МОС50_после-.32*МОС75_после-.28*QRS_до-.28*МОС25_после-$
 $.27*Гип.пр_до-.26*PQ_после$
 $+.25*ЛЖ Г_после+.28*ЖЕЛ_до+.31*ЭОС_до+.31*QT_после.37*ЭОС_после+.43*QT_до$
 $+.47*ФЖЕЛ_до+.48*QTc_после+.48*ЖЕЛ_после+.5*ФЖЕЛ_после+.51*QTc_до$

Чем тяжелее протекает бронхиальная астма, тем больше бронхоспазм выражен в мелких бронхах (МОС75- снижается) и ухудшаются показатели ФЖЕЛ, ОФВ1 и ПОС. Эти

показатели являются важнейшим критерием степени тяжести БА у детей. При этом наблюдается усиление гипоксии, развиваются метаболические нарушения в миокарде, увеличивается частота развития тяжелых жизнеугрожаемых аритмий.

*** 5 фактор***, который на 5.642% объясняет общую дисперсию

$$-.37*ФЖЕЛ_после-.28*ПОС_после-.27*ЖЕЛ_после-.26*ОФВ1_после \\ .26*Возраст+.27*ПЖ \quad \Gamma_до \quad + \quad .27*СтепБА+ \quad .3*QTc_до+ \\ .32*МОС50_до+.37*МОС75_до+.45*PQ_до+ .46*PQ_после+ .56*ЭОС_после+ .64*ЭОС_до$$

В ходе исследования была найдена взаимосвязь между коррегированным QT и гипертрофией правого сердца, причем увеличение QTc является маркером риска развития желудочковых аритмий. Число аритмий у детей с БА резко уменьшается на фоне улучшения функции внешнего дыхания под влиянием санаторного лечения.

*** 6 фактор***, который на 4.985% объясняет общую дисперсию

$$-.4*МОС50_после-.38*ЖЕЛ_после-.36*МОС25_после-.36*ЭОС_после-.35*ОФВ1_после- \\ .31*ЭОС_до-.3*ПЖ \Gamma_до-.28*ПОС_после-.28*ФЖЕЛ_после \\ +.3*МОС50_до+.3*ПОС_до+ .32*ЖЕЛ_до+ .35*МОС25_до+.43*ОФВ1_до+ .45*ФЖЕЛ_до$$

Прослеживается взаимосвязь между наличием аритмий у детей больных БА и функцией внешнего дыхания. На фоне санаторного лечения улучшается самочувствие детей с БА, что проявляется улучшением показателей спирограммы и уменьшением числа аритмий за счет уменьшения общей гипоксии.

*** 7 фактор***, который на 4.41% объясняет общую дисперсию

$$-.53*QT_до-.44*QTc_после-.37*QTc_до-.27*RR_до-.2*МОС50_до-.2*Аритм_до \\ +.25*Возраст+ .27*Метаб_после \quad + \quad .31*ФЖЕЛ_после+ \quad .36*PQ_до+ \quad .39*ФЖЕЛ_до+ \\ .46*ЖЕЛ_до$$

На фоне санаторного лечения у детей с БА уменьшается спазм мелких бронхов, улучшаются показатели функции внешнего дыхания на спирограмме, а также значительно снижается количество аритмий

*** 8 фактор***, который на 3.87% объясняет общую дисперсию

$$-.36*Возраст-.27*Метаб_до-.27*ЛЖ \Gamma_после-.26*ЭОС_до-.241*ЭОС_после \\ + \quad .27*QTc_до \quad + \quad .3*PQ_после+ \quad .32*Гип.пр_после+.39*PQ_до+ \quad .4*Аритм_до+ \\ .6*Аритм_после$$

Как показало исследование, у детей, длительно страдающих БА, даже при нетяжелом течении заболевания повышается риск развития гипертрофии левого желудочка и риск возникновения аритмий.

*** 9 фактор***, который на 3.48% объясняет общую дисперсию

$$-.53*ЛЖ \Gamma_до-.33*роl-.3*QTc_до -.27*Гип.пр_до$$

$$+ .2*ЧСС_после + .2*RR_до + .25*ЖЕЛ_до + .29*Аритм_до + .37*ПЖ \Gamma_до + .37*Аритм_после$$

Прослеживается связь между PQ и возрастом у больных БА, что связано прежде всего с анатомо-физиологическими особенностями сердечно-сосудистой системы у детей, а также с развитием гипертрофии правого предсердия при длительном течении БА у детей.

Улучшение проходимости бронхов сопровождается снижением гипоксии и уменьшением числа аритмий у ребенка

*** 10 фактор ***, который на 3.29% объясняет общую дисперсию

$$-.58*Метаб_после-.41*Метаб_до-.38*Аритм_до-.31*Гип.пр_до +.22*QRS_после+.23*QRS_до+.27*ПЖ \Gamma_до+.3*ЛЖ \Gamma_до+.32*Гип.пр_после + .46*ПЖ \Gamma_после$$

Чем больше выражены метаболические нарушения в сердце, тем выраженнее гипертрофия правого желудочка. У большинства детей с бронхиальной астмой по мере улучшения функции внешнего дыхания уменьшается гипертрофия правых отделов сердца без проведения терапии препаратами улучшающими трофику сердечной мышцы.

*** 11 фактор ***, который на 2.85% объясняет общую дисперсию

$$-.58*ЛЖ \Gamma_после -.2*МОС75_до-.17*МОС75_после +.24*QTс_до + .27*Метаб_после+.3*QTс_после+.33*ПОС_после+.35*QRS_до$$

У детей длительно и тяжело болеющих БА определяются признаки гипертрофии левых отделов сердца и выражены метаболические нарушения в сердечной мышце, которые значительно уменьшаются после длительного (в течение года) санаторного лечения (обучение в школе-интернате санаторного типа).

*** 12 фактор ***, который на 2.76% объясняет общую дисперсию

$$-.33*Гип.пр_до-.23*МОС75_до + .26*ПОС_до + .28*Возраст + .32*ПОС_после+.35*ЛЖ \Gamma_после+.50*СтепБА$$

На фоне ухудшения функции внешнего дыхания и прежде всего снижения жизненной емкости легких возникают метаболические нарушения в сердце. Как показало исследование, у детей длительно болеющих БА, даже при нетяжелом течении отмечается гипертрофия не только правых, но и левых отделов сердца.

*** 13 фактор ***, который на 2.7% объясняет общую дисперсию

$$-.4*ЛЖ \Gamma_до-.3*ПЖ \Gamma_после-.29*RR_до-.28*QTс_после-.27*PQ_после +.27*ЧСС_до + .37*ПЖ \Gamma_до$$

У детей с БА основным показателем выраженности бронхоспазма в мелких бронхах является МОС75. Снижение МОС75 сопровождается выраженной гипоксией и изменением ЧСС в ту или иную сторону в зависимости от типа вегетативной нервной системы у ребенка, что сопровождается увеличением коррегированного QT и риском развития желудочковых

аритмий, вплоть до остановки сердца. На фоне длительного санаторного лечения улучшается функция внешнего дыхания и число аритмий.

*** 14 фактор ***, который на 2.55% объясняет общую дисперсию

$$-.46 * \text{Гип.пр_после} - .34 * \text{Метаб_после} \\ + .28 * \text{QRS_до} + .32 * \text{QRS_после} + .35 * \text{Аритм_до} + .42 * \text{Гип.пр_до}$$

На фоне длительного санаторного лечения улучшается функция внешнего дыхания и число аритмий.

Однако, исходя из веса факторов, мы видим, что 9 факторов на 61% объясняют поведение 45 мерного облака исходных данных. Тем не менее, как мы показали выше, каждый из полученных факторов имеет объяснение, *только с увеличением номера фактора уменьшается количество пациентов, страдающих от конкретного комплекса заболеваний.*

Таким образом, экологические факторы, такие поллютанты как: формальдегид, пыль, угарный газ, являются триггерами нарушения функции внешнего дыхания. Исследование показало, что нарушения функции внешнего дыхания первичны, а изменения со стороны сердечно-сосудистой системы являются вторичными. Они развиваются под действием системной гипоксии и лекарственных средств, используемых для лечения БА. Санаторно-курортное лечение оказывает положительный клинический эффект на состояние дыхательной и сердечно - сосудистой системы у детей с БА.

Мы *статистически* обнаружили, что группы детей, проживающих в неблагоприятных зонах гораздо хуже поддаются комплексному лечению (при прочих равных параметрах), а также *статистически* доказали **что конкретный санаторий проводит правильные схемы излечения.**

ГЛАВА 3

Р - ФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ В ОЦЕНКЕ ИММУННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Проблема аллергических заболеваний является актуальной не только в Украине, но и во всем мире [1,2]. Атопия, которая связана с предрасположенностью к аллергическим заболеваниям, выявляется у 30-40% населения земного шара, у половины из этих людей в течение всей жизни развиваются аллергические заболевания. За последнее десятилетие в Украине, как и во всем мире, особенно в странах с западным уровнем жизни, значительно увеличивается распространенность аллергических заболеваний, и прежде всего бронхиальной астмы. Распространенность бронхиальной астмы у детей составляет 15%, у взрослых-5-8%. Тяжелая бронхиальная астма (БА) является одной из основных причин ограничения социальной и физической активности в детском возрасте и занимает первое место среди причин инвалидности вследствие хронических заболеваний легких у детей.

Большую роль в развитии аллергических заболеваний играет наследственная предрасположенность, которая реализуется, под влиянием патологических факторов среды, прежде всего в иммунологических нарушениях. Иммунный ответ состоит из сложного ряда клеточных взаимодействий, активируемых попаданием в организм чужеродного антигенного материала. Ответ на внедрившийся антиген генетически детерминирован, а стало быть, зависит от индивидуальных характеристик ребенка, с одной стороны, а с другой, определяется физиологической зрелостью клеточного и гуморального иммунитета. Хорошо известно, что в возрасте от 5-6 дней до 5-6 лет более значима роль клеточного иммунитета в защитных реакциях, в связи с физиологическим лимфоцитозом у детей, а после 6 лет повышается роль гуморального иммунитета, поскольку, заканчивается формирование IgA и IgG синтезирующих систем. Однако, интересным представляется выявление отклонений не только в отдельных звеньях иммунитета у детей с бронхиальной астмой, а поиск статистических методов, позволяющих выявить взаимосвязи между отдельными звеньями иммунитета и характеристиками больного ребенка (полом, возрастом и др.). Это позволит прогнозировать риск развития и осложненного течения бронхиальной астмы у каждого конкретного ребенка. Для решения данной задачи может быть использован Р - факторный анализ.

Методы исследования. Для решения поставленной задачи нами было исследовано 48 детей с БА, в возрасте от 6 до 14 лет, в периоде обострения заболевания. Всем детям проводились исследования при поступлении и выписке из стационара. Иммунологические методы включали исследование клеточного, гуморального иммунитета и неспецифической

резистентности. Для сравнения было обследовано 42 ребенка без аллергии. О состоянии клеточного иммунитета судили по состоянию Т-лимфоцитов и их субпопуляций. Исследование проводили с использованием моноклональных антилимфоцитарных антител серии ИКО, разработанных в Институте иммунологии Минздрава РФ к антигенам CD3+ (зрелые Т-лимфоциты), CD4+(Т-хелперы), CD8+ (цитотоксические Т- лимфоциты), CD 72+ (В-лимфоциты) по Remherz et al, 1979 [3]. Оценку функционального состояния нейтрофилов человека (как показатель неспецифической резистентности) проводили по реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), основанной на учете внутриклеточных отложений диформаза - нерастворимой формы восстановления НСТ [4]. Содержание основных классов иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле Difco по G. Mancini и соавт. [5] с использованием антисывороток и стандартов, выпускаемых предприятием "Инбио", г. Нижний Новгород. Определение уровня общего Ig E в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с помощью набора "Ig E-ИФА-Бест-стрип" [6]. Количество циркулирующих иммунных комплексов в крови определяли методом преципитации в полиэтиленгликоле (ПЭГ) с молекулярным весом 6000 (ФРГ). Метод предложен и модифицирован Ю.А. Гриневич и А.Н. Алферовым [7].

Результаты и обсуждение. Оценка начальных и центральных моментов. Поскольку нам было необходимо выяснить, как после лечения изменились параметры крови у детей с бронхиальной астмой, мы применили принцип черного ящика - на входе параметры крови у детей до лечения, на выходе, после проведенных процедур. Как показало исследование, наиболее выраженные изменения отмечались у детей со стороны Т- лимфоцитов (см. табл. 3.1). Число Т-лимфоцитов достоверно повышалось при выписке, в то время как субпопуляции Т-лимфоцитов достоверно не изменялись, как и другие показатели клеточного иммунитета. Нами также выявлены изменения со стороны гуморального иммунитета у исследуемых детей (см.табл. 3.2).

Таблица 3.1

Динамика показателей клеточного иммунитета у детей с бронхиальной астмой в приступном периоде.

Показатели		М ± σ	ДИСПЕРСИЯ
Возраст в годах		11,53 ± 1,56	2,44
Лейкоциты . 10 ⁹ / л пост/ вып	1-я	6,42±1,55 / 5,91±0,95	2,40 / 0,91
	2-я	6,82±1,40	1,96
Нейтрофилы п/я % пост / вып	1-я	3,82±1,61 / 2,75±1,03	2,61 / 1,07
	2-я	2,04 ± 1,87	3,50
Нейтрофилы с/я % пост / вып	1-я	50,53±3,55 / 52,10±2,11	12,61/ 4,46
	2-я	57,52 ± 12,37	153,02
Моноциты % пост / вып	1-я	5,32±1,80 / 5,57± 1,15	3,24 / 1,34
	2-я	5,73 ± 2,13	4,54
Лимфоциты % пост / вып	1-я	36,92±3,69 / 37,25±2,33	13,65 / 5,45
	2-я	31,29±8,07	65,12
Т-лимфоциты % пост / вып	1-я	41,50±2,20** / 59,25± 1,93*	4,84 / 3,72
	2-я	60,30±1,11	1,23
Т-хелперы % пост / вып	1-я	40,00 ±1,83 / 37,10 ±2,33	3,36 / 5,43
	2-я	39,3±0,66	0,43
Цитотоксические клетки % пост/ вып	1-я	18,85 ±1,45 / 21,07± 1,48	2,12 / 2,20
	2-я	20,10±1,14	1,30

Примечания: *- P<0,05-достоверность между показателями при поступлении и выписке; ** - достоверность с контролем; 1-я группа - дети с БА; 2-я (группа сравнения) - без аллергии. Число Т-лимфоцитов достоверно повышалось при выписке, в то время как субпопуляции Т-лимфоцитов достоверно не изменялись, как и другие показатели клеточного иммунитета.

Таблица 3. 2

Динамика иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови у детей с бронхиальной астмой в периоде обострения .

ПОКАЗАТЕЛИ	М ± σ	Дисперсия
Возраст в годах	11,53 ± 1,56	2,44
Ig A пос / вып	0,95 ±0,39 / 1,15± 0,36	0,16/ 0,13
Ig M пос / вып	1,10 ± 0,39 / 0,97± 0,31	0,15/ 0,94
Ig G пос / вып	9,73 ± 1,73/ 10,28 ± 1,65	3,01/ 2,71
ЦИК пос / вып	94,68 ± 3,87 / 69,86 ± 3,10	14,99/ 9,59

Примечание *-P<0,05-достоверность между показателями при поступлении и выписке.

Как видно из таблицы 3.2, детей был снижен уровень Ig A, который повышался при выписке, но не достигал контроля (1,32 ± 0,03), что могло способствовать респираторным заболеваниям у

детей; IgM не отличался от контрольных значений ($1,09 \pm 0,02$), а IgG был несколько снижен при поступлении и нормализовался при выписке ($11,01 \pm 0,15$ Ig G в контроле). В то же время, уровень Ig A был ниже у девочек ($P < 0,05$), чем у мальчиков, однако уровень Ig G был - выше ($P < 0,05$), чем у мальчиков ($23,33 \pm 2,96$). Ig M достоверно не отличался у девочек и мальчиков. Уровень ЦИК в сыворотке крови у детей с БА был повышен при поступлении и нормализовался при выписке (в контроле $52,31 \pm 1,59$). Уровень IgE был достоверно выше у исследуемых детей (Ig E- $173,39 \pm 7,87$), что свидетельствовало о высокой вероятности атопии у детей. И требовало проведения длительной противовоспалительной терапии.

Собственно Р-факторный анализ.

Вернемся еще к обоснованию факторного анализа, показывающего в отличие от приведенных статистик что он дает более четкое понимание о внутренней структуре, комплексного взаимодействия кровяных телец, антител, цитокинов и пр.. Каждый ребенок имеет множество параметров (например показатели крови) и его нельзя сравнить с другими детьми. Не надо также забывать, что параметр крови с точки зрения методики определения зачастую является величиной случайной, отражающий полуколичественный анализ. При большом количестве признаков данные параметры как бы сами себя корректируют. Поэтому путем пересчета линейно-зависимых признаков по матрице факторных нагрузок-весов (35 признаков для каждого ребенка мы заменяем на 5-6 искусственных признака - фактора) мы создали "искусственные" параметры крови. Например, у ребенка гемоглобин и эритроциты (естественно зависимые друг от друга) которые находятся в противофазе ко всем измеренным значениям Т-серии клеток, мы заменили их на одно единое значение - 1й фактор. Данное значение мы старались нормировать от -1. до 1., правда, не всегда такое получалось. Если значение фактора 0 это показывает, что ребенок имеет средние характеристики этих восьми признаков (процесс не проявлен); значение фактора -1.0 - в данном случае показывает, что у ребенка выдающиеся значения гемоглобина и эритроцитов и, наоборот, высокое значение данного фактора показывает у конкретного ребенка возрастающую роль Т-серии совместно с иммуноглобулинами G и M. То есть, это некий искусственный (вычисленный) параметр крови для каждого ребенка - которого на самом деле нет - но который характеризует конкретный процесс, происходящие в организме ребенка, в ответ на то или иное воздействие (не обязательно антигена). Хотелось бы также отметить, что смысл знака + или - в данном случае относителен. Чтобы понять с каким знаком связано, например возрастание эритроцитов, надо построить простой график между значениями эритроцитов и тем фактором, в котором данный признак присутствует. На графике, приведенном ниже, мы показали упорядоченные по возрастанию эритроцитов и значением 1 фактора. Поскольку данные эритроцитов входят в

этот фактор с весом 0.8, естественно, его можно аппроксимировать прямой (смотри линию регрессии, рисунок 3.1)

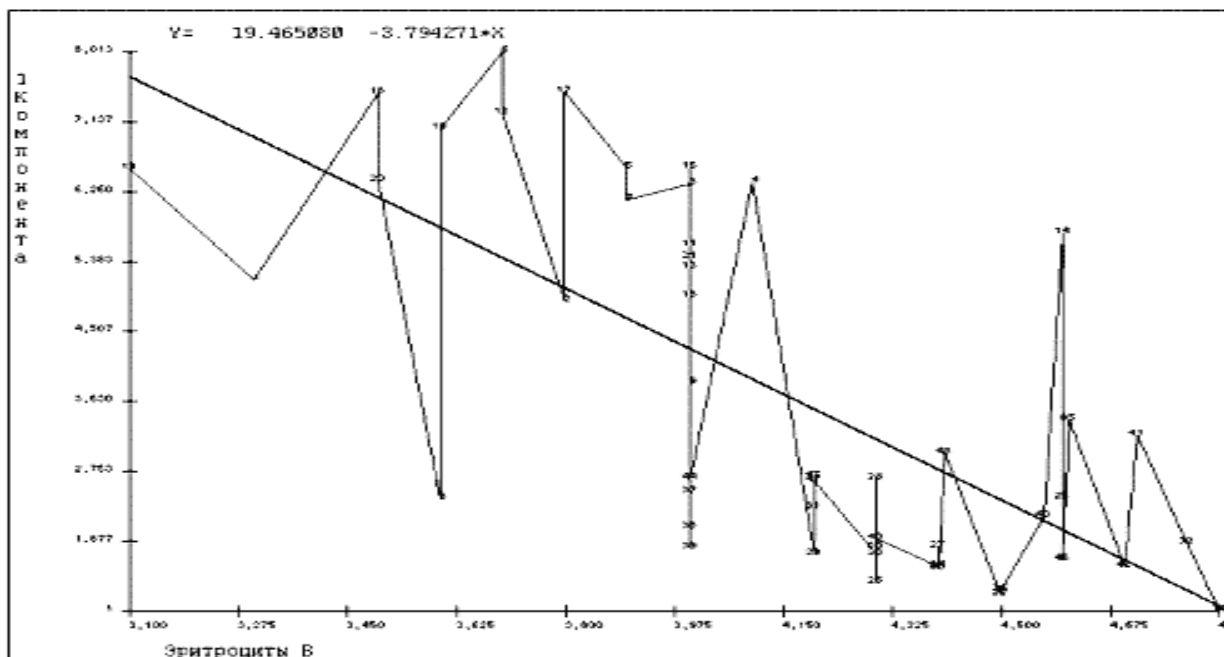


Рис. 3.1 Объяснение смысла факторной нагрузки (веса) эритроцитов, образующих 1 фактор.

Числа у ломанной линии показывают конкретные больных. Для резкого различия больных (разницы их иммунного ответа на проведенное лечение), таким образом, достаточно построить 1-2 графика с разностью интересующих нас факторов и дальнейшего анализа уже с использованием историй болезни, соответствующих присвоенным номерам на графике. Как показал данный и предыдущие обсчеты, основной фактор у исследуемых детей выявился в виде ассоциации Т-хелперы, Т-лимфоциты, цитотоксические клетки, иммуноглобулины (в первую очередь, IgM), причем в поле 1 фактора наглядно видно 2 группы. Надо отметить, что похожие данные получаются и по многим другим выборкам, в частности у изученных нами новорожденных детей (без грубой патологии) наблюдается четкая прямая зависимость между Т-серией, иммуноглобулином М и ростом и весом. (Ниже приведен 3-х мерный график, показывающий как в поле 3-х признаков, составляющих 1-й фактор выборка делится на 2 части (см. рис. 3.2).

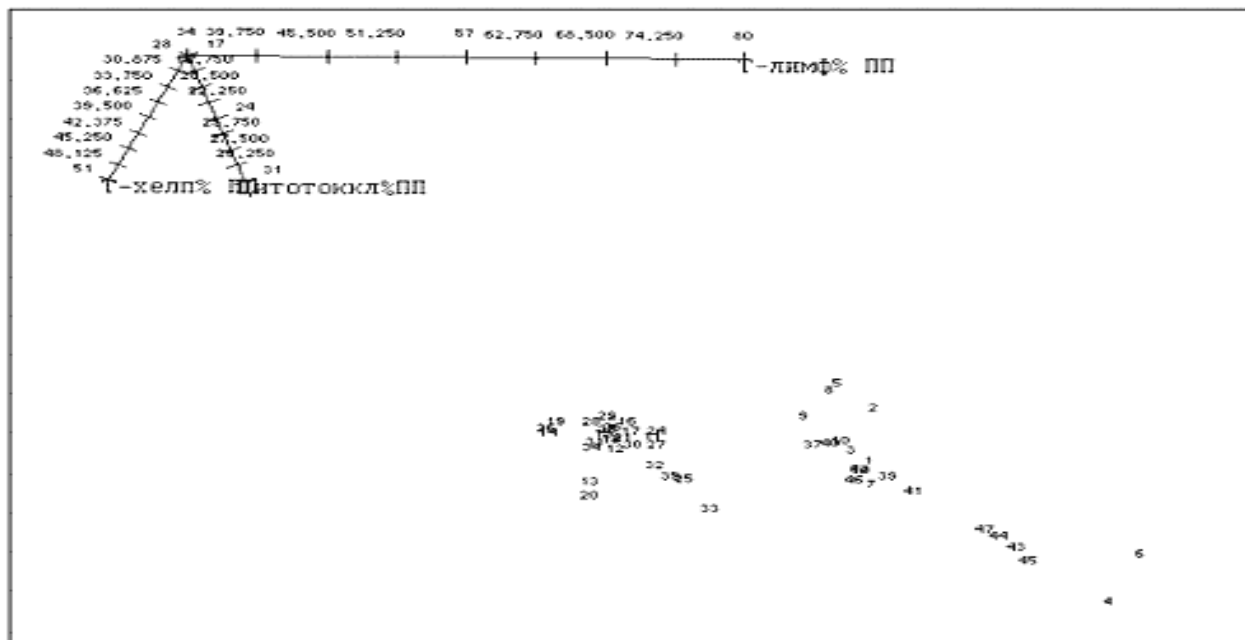


Рис. 3.2. 3-х мерный график составляющих 1-й фактор.

Значения Т-хелперов при поступлении (в стационар), Т-лимфоцитов при поступлении и Т-киллеров при поступлении. Числа являются конкретными номерами больных детей в соответствии с историей болезни. Данные графики можно построить и для других признаков, входящих в 1 фактор. Зависимость будет похожая. Данный график хотелось бы прокомментировать. Как видим, 1-й группе детей мы видим вытянутое облако, которое показывает, что связь между тремя параметрами линейная. К сожалению, налицо бимодальное распределение, то есть по некоторым значениям крови исходная выборка делится на 2 выборки (2 облака). Объясняется это в данном случае тем, что в состав выборки входят как девочки, так и мальчики, у которых отдельные параметры весьма отличаются, например эозинофилы (создающие отдельный фактор), гемоглобин и т.д.. В идеале, такие выборки неприменимы для любых статистических расчетов, ибо в основе большинства методов лежит гипотеза о многомерном нормальном распределении. В этом случае необходимо выделять отдельные выборки и обсчитывать их раздельно. Зачастую, впрочем, приходится исходить из того, что реальные выборки небольшие и делить их нельзя, ибо выборка будет неrepresentative. Проведенные дополнительные исследования данной выборки показало нам, что на бимодальность влияет в первую очередь признак пол и, в меньшей степени, возраст. А нам как раз нужно рассматривать выборку в целом. Поэтому мы применили дополнительные средства визуализации заложенный в нашем статпакете [8], в первую очередь множественный просмотр 3-4 мерных графиков, подобно графику 2. На них видно, что хоть по серии признаков исходная выборка и разделяется, общая тенденция облака рассеяния как у одной так и у другой подвыборки имеет одинаковую направленность. То есть, коэффициенты корреляции, в отличие,

например от коэффициентов вариации (применяемые в широко распространенном методе Р - факторного анализа - Методе Главных Компонент) изменятся незначительно. Однако, такое получается не всегда. Врачам, применяющим к своим данным тот или иной статистический расчет, мы рекомендуем обращать внимание на уномодальность (в меньшей степени, на отсутствие "ураганных" проб), и при возникновении сомнения консультироваться с математиками. Иначе опять-таки может возникнуть ложная (наведенная) корреляция, подчас весьма далекая от истины. Ниже приводятся данные общего расчета факторов по всей выборке (П - данные при поступлении, В - данные при выписке). Признаки с разными знаками показывают что они находятся в противофазе друг к другу, т.е. увеличение одного, вызывает уменьшение другого. Цифры перед признаками есть веса (факторные нагрузки). Разумеется это условная формула, не являющаяся простым мультипликативным сложением. Ниже мы приведем только несколько заинтересовавших нас факторов. Общий расчет был проведен по выборке из 49 детей. Для выяснения, успешно ли было проведено соответствующее лечение, мы применили эффект "черного ящика". В данном случае ящик является набором процедур, примененных к больным, критерием правильности лечения являются соотношения параметров крови при поступлении в стационар и при выписке. Полученные факторы, в отличие от простого просмотра анализов крови дает еще и то, что после выписки тот или иной параметр крови практически не меняется, и только совместное увеличение оных параметров показывает, какой стал результат. Казалось бы, что одинаковые параметры крови до и после проведенного лечения должны жестко коррелировать. Однако, как показали наши исследования серии разных выборок, это не всегда так. Параметры до- и после лечения могут и входить в состав разных факторов, то есть в идеале могут не зависеть друг от друга, относиться к разным биохимическим процессам.

- 1й фактор, который на 25% объясняет общую дисперсию
 $-0.9 * T\text{-Лимфоциты П} - 0.86 * IgG \text{ П}$
 $-0.85 * T\text{-киллеры В} - 0.7 * ЦИК_В - 0.7 * T\text{-килл. П} - 0.68 * IgM \text{ В} - 0.67 * T\text{-лимфоциты В} - 0.55 * T\text{-хелперы В}$
 $- 0.5 * \text{Нейтр.п\`я В} - .48 * СОЭ \text{ В} - 0.46 IgM \text{ П} + 0.53 IgA \text{ П} + 0.6 * \text{возраст} +$
 $0.7 * \text{Эритроциты П} + 0.7 * HgП + 0.76 * HgВ + 0.8 * \text{Эритроциты}$

Данный фактор показывает, что эритроциты находятся в обратной зависимости с лимфоцитами, Т-лимфоцитами, с нейтрофилами и Ig М. Причем, как показало исследование, у детей отмечается снижение Т-лимфоцитов. Между нейтрофилами, ЦИК, и СОЭ отмечается прямая связь, то есть чем активнее воспаление, тем больше вырабатывается нейтрофилов, но фагоцитирующая функция нейтрофилов, по-видимому, снижена, что сопровождается повышением уровня ЦИК в сыворотке крови. Патологический процесс сопровождается повышением роли в защитных реакциях гуморального звена иммунитета, отмечается

повышение уровня IgM- первая линия защиты. в то же время низкий уровень IgA может способствовать рецидивированию воспалительного процесса в бронхах у детей. Нормализация Т-лимфоцитов, IgA при выписке у наших пациентов свидетельствует о правильно проводимой терапии. Интересно отметить что с Т-серией в первую очередь связан IgM (пентамер), с максимальным количеством антиген -связывающих участков. Данный фактор, исходя из большого собственного значения является главным для всех детей из нашей выборки и отражает результат взаимодействия клеточного и гуморального иммунитета. (например, Т-хелперы регулируют ответ В-клеток на большое количество антигенов и их постоянное присутствие увеличивает производство антител.) Отмечается также обратная связь Т-лимфоцитов с возрастом. Чем меньше возраст ребенка, тем уровень лимфоцитов у него выше, в силу физиологических особенностей и соответственно роль лимфоцитов в защитных реакциях более значительна. С возрастом число лимфоцитов уменьшается, но заканчивается формирование IgA и IgG синтезирующих систем, соответственно возрастает роль гуморального иммунитета .

- 2й фактор, который на 12% объясняет общую дисперсию $-0.72 * \text{Нейтрофилы с/я В} -0.72 * \text{Нейтрофилы с/я \% П} -0.64 * \text{Нейтрофилы п/я П} -0.4 \text{ Возраст} -0.42 \text{ IgM В} +0.68 * \text{Лимфоциты П} +0.7 \text{ Лимфоциты В}$

Можно сказать по данному фактору, что лимфоциты обратно пропорционально зависят от возраста, а Ig M при выписке и нейтрофилы прямо пропорционально зависят от возраста. То есть с возрастом число Т-лимфоцитов уменьшается и соответственно уменьшается их роль в защите организма, а увеличивается роль иммуноглобулина М.

- 3й фактор, который на 7% объясняет общую дисперсию $-0.4 * \text{СОЭ В} +0.44 \text{ IgG В} +0.47 * \text{IgM П} +0.54 \text{ Моноциты В} -0.76 \text{ Моноциты В} -0.58 * \text{Ig М П}$

3 фактор показывает, что моноциты находятся в прямой зависимости с Ig М. Поскольку, IgM принимает участие в образовании ЦИК и активации системы комплемента по классическому пути, через С4, который активизирует фагоцитоз. Моноциты принимают участие в фагоцитозе, поэтому прямая связь моноциты и IgM, с учетом цифровых данных, по-видимому, говорит о недостаточной работе фагоцитов, поскольку уровень ЦИК высокий при поступлении и не нормализуется при выписке. Учитывая маленькое собственное значение эта закономерность присуща небольшой группе детей.

- 7й фактор, который на 4% объясняет общую дисперсию $-0.64 \text{ пол} +0.43 \text{ IgG В} +0.83 * \text{IgE П}$

7 фактор показывает, что уровень иммуноглобулинов находится в обратно пропорциональной зависимости от пола. Как было показано в наших предыдущих исследованиях у мальчиков уровень Ig выше, чем у девочек [1]. Поэтому с возрастом, когда в иммунной защите ребенка возрастает роль Ig, а это после 6 лет после созревания Ig G и IgA синтезирующих систем, мальчики болеют реже, чем девочки в частности респираторными заболеваниями. Но в тоже время, как показало исследование, бронхиальная астма в 2 раза чаще встречается у мальчиков, чем у девочек. Впрочем, этот и нижеприведенные факторы уже находятся на грани ошибки. Низкое значение собственного значения, приведенное здесь в % показывает, что лишь незначительная часть детей образуют данный фактор. Несомненно, что при выборке в несколько сотен детей он бы выявился более четко. Поэтому за основу мы берем первые 3-5 факторов, несколько других приведем в подтверждение того, что и последние факторы могут быть осмыслены и представлять "процессы". Приведем, наконец, несколько факторов, получившихся у нас при разделении выборки на 2 группы (в силу указанных выше причин). Получаются закономерности, часть которых мы также можем объяснить, но тут уже вступает предел представительности выборки.

Об этом хотелось сказать пару слов. Классически считается представительной выборка в 25-30 больных. Однако это верно в случае расчета примитивных статистик. В случае, например классификации или как в этой статье выявления скрытой структуры, мы считаем представительной выборку не менее 70-90 больных. Итак, в заключение мы приведем несколько интерпретаций отдельных факторов по выборкам 16 и 33 ребенка.

-3й фактор, который на 9% объясняет общую дисперсию

$$-0.4 * \text{Нейтрофилы п/я В} - 0.3 * \text{Пол} + 0.3 * \text{Возраст} + 0.34 * \text{Ig G II} + 0.6 * \text{Лейкоциты В} + 0.65 * \text{Ig M II} + 0.87 * \text{Лейкоциты II} + 0.87 * \text{Ig A II}$$

С возрастом возрастает значение в защитных механизмах Ig (прямая связь) и отрицательная связь с полом - у мальчиков выше уровень Ig, чем у девочек. Небольшое статистическое отступление. Обычно берутся значимыми веса у признака не более 0.5 - 0.45, остальные признаки игнорируются, но в данном случае был применен т.н. метод Варимах, переопределяющий веса на самые значимые признаки.

-7й фактор, который на 6% объясняет общую дисперсию

$$-0.85 * \text{Ig A В} - 0.5 * \text{Пол} - 0.45 * \text{Нейтрофилы с/я В} - 0.34 * \text{T-киллеры В} + 0.4 * \text{Нейтрофилы п/я В}$$

Прямая связь IgA с полом (у девочек уровень Ig ниже), поэтому и работать приходится больше Т-киллерам

-8й фактор, который на 5% объясняет общую дисперсию

$-0.86 * \text{Нейтрофилы п/я П} - 0.85 * \text{Т-хелперы В} - 0.35 * \text{Возраст} - 0.3 * \text{Нейтрофилы п/я В}$

У детей аллергиков прямая связь Т-хелперов с возрастом - это одна из причин развития заболевания, потому, что у здоровых с возрастом число Т-хелперов уменьшается, а увеличивается число Т-супрессоров.

-8й фактор, который на 4% объясняет общую дисперсию

$-0.36 * \text{Нейтрофилы с/я В} + 0.28 * \text{Нейтрофилы с/я П} + 0.4 * \text{Пол} + 0.5 * \text{IgG П} + 0.56 * \text{IgG В} + 0.85 * \text{IgE П}$

Хороший показатель - прямая связь между уровнем IgE и IgG - вот одна из причин более высокой частоты встречаемости БА у мальчиков. (Эта зависимость имеет отношение лишь к нескольким детям, см. низкое собственное значение)

При проведении факторного анализа, необходимо помнить о щекотливой ситуации при выборе гипотезы о многомерном нормальном распределении. Только в идеальном варианте полученные факторы будут строго ортогональны, то есть "биохимические" процессы будут независимы друг от друга. Однако такое можно наблюдать в случае большой выборки (несколько сотен больных) и уномодальном законе. В других же случаях необходимы дополнительные статистические операции проверки ортогональности - уже не матрицы факторных нагрузок (вышеприведенных весов) а вычисленных "искусственных" данных (факторов) по каждому ребенку. Построенные по ним гистограммы зачастую даже визуально не похожи на нормальные законы, что опять таки является нарушением ортогональности. Есть несколько методов попытки устранить эти противоречия, например Промакс-метод, делающий некоторые факторы зависимыми. Однако мы ограничились проверкой коэффициентов корреляции вычисленных факторов, не всех а главных. Ниже приведена матрица коэффициентов корреляции позволяет нам считать факторы независимыми (смотри таблицу 3.3).

Таблица 3.3

Матрица коэффициентов корреляции.

1фактор	1.000000	.271792	-.096322	.297570	.006813
2фактор	.271792	1.000000	-.119944	.301235	-.010083
3фактор	-.096322	-.119944	1.000000	.103553	.125350
4фактор	.297570	.301235	.103553	1.000000	-.268500
5фактор	.006813	-.010083	.125350	-.268500	1.000000
	1фактор	2фактор	3фактор	4фактор	5фактор

Реально, впрочем, в человеческом организме все параметры так или иначе взаимосвязаны. Таким образом, с помощью Р - факторного анализа мы установили, что риск развития бронхиальной астмы у мальчиков в два раза выше, чем у девочек, причем важную роль в развитии заболевания у них играют как патологические факторы среды, так и генетическая предрасположенность, которая реализуется в нарушениях в системе иммунитета. У детей с бронхиальной астмой выявлена прямая связь Т-хелперов с возрастом - это одна из причин развития заболевания, потому, что у здоровых детей с возрастом число Т-хелперов уменьшается, а их увеличение способствует активной выработке IgE плазматическими клетками. Увеличение Т-хелперов сопровождалось ростом уровня IgE и IgG, причем у мальчиков выявлена прямая связь между уровнем IgE и IgG. Увеличение уровня IgG, при недостаточности фагоцитоза, сопровождалось повышением в сыворотке крови уровня циркулирующих иммунных комплексов, что способствовало развитию воспаления. Как показало исследование, лимфоциты обратно пропорционально зависят от возраста, а Ig прямо пропорционально. То есть с возрастом число Т-лимфоцитов уменьшается и соответственно уменьшается их роль в защите организма, а увеличивается роль иммуноглобулинов. Но нами также было выявлено, что уровень Ig у мальчиков выше, чем у девочек. Стало быть, более выраженные нарушения со стороны гуморального иммунитета у девочек старше 6 лет, могли явиться причиной осложненного течения бронхиальной астмы у девочек школьного возраста.

ГЛАВА 4

ОЦЕНКА ИММУНИТЕТА С ПОМОЩЬЮ Р-ФАКТОРНОГО АНАЛИЗА БЕЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГИС

ВСТУПЛЕНИЕ, ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ДЛЯ РЕАЛЬНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ СТАТИСТИКИ

Данная глава является продолжением ранее проведенных нами статистических исследований серии выборок детей, новорожденных, или в возрасте до 15 лет, как больных, так и здоровых[16]. В предыдущей главе мы пытались формализовать реальные данные к методу “многомерное шкалирование в широком смысле слова”, и на его основе сделать выводы о закономерностях борьбы организма детей с бронхиальной астмой, а также

успешно ли было проведено соответствующее лечение конкретных детей. Однако мы встретились с более глобальной закономерностью иммунитета, которую попробуем сейчас доказать. Немного добавив существующие у нас выборки, видоизменив исходные значения (ручной выброс ураганных проб), а также разделив детей в выборке на мальчиков и девочек (как мы и рекомендовали ранее[16]), мы получили довольно занятные результаты.

Различные звенья иммунного гомеостаза генетически детерминированы, а их развитие во многом определяется влиянием факторов среды. Это не позволяет сравнивать как заболевания, так и параметры крови у детей Алжира и Камчатки. Поэтому, *генеральной совокупностью людей* можно назвать некоторую группу, компактно проживающую в конкретном *элементарном ландшафте* (<http://ru-ecology.info/term/13874/>) несколько поколений. Например, группа, проживающая в большом мегаполисе, или группа, проживающая на маленьком острове в океане. Этим мы хотим подчеркнуть, что по сравнению с социологией и психологией, прекрасно кластеризующих всех людей земли по типам, медико-статистические критерии создания выборки и собственно определения генеральной совокупности более трудные. И исследования, в частности иммунного гомеостаза, должны проводиться для каждой отдельной популяции. В нашем случае мы считаем генеральной совокупностью всех детей Крыма.

РЕАЛЬНЫЙ РАЗМЕР МЕДИЦИНСКОЙ ВЫБОРКИ

Прошли уже те времена, когда в начале 20 века классики прикладной статистики вроде “Стьюдента” или “Фишера” не имея никакого вычислительного аппарата средств вычисления кроме механического арифмометра, обосновывали представительность выборки в 15-20 проб. Напомним, что при увеличении выборки к очень большому числу, измерения (параметры) выборки стремятся к *нормальному* распределению. Это основа всей статистики, действительное даже для расчета математического ожидания [13]. От себя лишь добавим, что реальные биохимические измерения не подходят ни под какой закон, и именно для этого мы их сначала ортонормируем (факторный анализ). Как мы показали, генеральная совокупность по людям более чем конечна, а существующие сейчас набор программ по статистике может включать чуть ли не всю генеральную совокупность. Например, наш маленький комплекс программ <http://statdos.narod.ru/> может использовать 10-50 тысяч исследований (детей) и 100 признаков (параметров), и это не предел. В тоже время в больницах и поликлиниках балластом лежат тысячи историй болезни, с анализами крови и мочи. Как показывает наш опыт, технически несложно, простому лаборанту, по определенному шаблону извлечь эту информацию, формализовать и создать огромные базы данных. Цели таких конечных исследований таких выборок, как мы покажем ниже, велики. Например, создание эталонных выборок (**групп сравнения**), по отдельным болезням,

реальные нормы параметров крови, лимфы, мочи и на их основе создание человеко-машинного комплекса первичной комплексной диагностики.

ФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ

Выше и сейчас мы использовали методы многомерного шкалирования – факторный анализ и простейший кластерный анализ. Напомним *свое* простое определение фактора для данной статьи. Фактор – статистико-биохимический набор параметров крови (артериальной и венозной) выделяющий с 10-70% достоверностью некоторые биохимические процессы, существующие *объективно*, независимо от нашего представления об этих процессах. Нас (и на это показывает название статьи) интересуют лишь факторы, отвечающие за “разные” виды иммунитета (гуморальный, клеточный).

ИССЛЕДОВАНИЯ РАЗНЫХ ВЫБОРОК

Ниже мы приведем (как и раньше [16]) серию полученных факторов, по новорожденным, здоровым детям и детям с бронхиальной астмой (БА), разделенных по половому признаку, определенным образом сгруппированные, с последующими нашими попытками объяснить суть фактора. Собственные значения приведенных факторов высокие (.8-.3). Выписаны только те параметры, факторный вес которых более +0.5.

1 ГРУППА

Мальчики с БА(30 чел.) (1 фактор)

T-лимфоциты + IgG + Цитотоксические_клетки +ЦИК +IgM

-Возраст – Er – Hg - IgA

IgG и IgM принимают участие в образовании ЦИК, которые участвуют в активации компонентов комплемента по классическому пути. Система комплемента-одна из важнейших защитных систем организма, относящихся к неспецифическим факторам резистентности. Компоненты комплемента C3a и C5a обладают способностью вызывать сокращение гладкой мускулатуры и повышать проницаемость капилляров, клинически проявляется развитием обструктивного синдрома; дегрануляцию базофилов, что приводит к выходу гистамина - одного из основных реагентов аллергической реакции. С другой стороны компоненты комплемента принимают участие в "опсонизации", присоединяясь к микроорганизму, способствуют лучшему перевариванию его фагоцитами, выполняя тем самым важную защитную роль в организме человека. С возрастом изменяется количество лейкоцитов, лимфоцитов, а соответственно и Т-лимфоцитов. У новорожденных и детей старше 6 лет преобладают в гемограмме нейтрофилы над лимфоцитами, т.е. уменьшается роль в защитных системах клеточного иммунитета. В то время, как у детей от 5-6 дней до 5-6 лет имеет место физиологический лимфоцитоз и соответственно велика роль в защитных реакциях клеточного (противовирусного) иммунитета. Поэтому при снижении числа Т-

лимфоцитов в раннем возрасте у детей часто возникают острые респираторные вирусные инфекции, что может привести к вторичному уменьшению Т-лимфоцитов. Возникает так называемый «порочный круг», что клинически проявляется повторными респираторными заболеваниями, формируется группа «часто болеющих детей». Все три показателя эритроциты – Hg – IgA также значительно изменяются с возрастом. Причем, число эритроцитов и уровень Hb у детей с возрастом по сравнению с новорожденными детьми с возрастом уменьшается, а уровень IgA повышается, поскольку к 6-12 годам заканчивается формирование IgA и IgG синтезирующих систем. И соответственно в защитных реакциях увеличивается роль гуморального иммунитета. Интересно, что на эритроцитах имеются рецепторы с C3 компоненту комплемента, у детей с анемией в частности острые респираторные заболевания (бронхиты и пневмония) протекают тяжелее, а возможно они тоже принимают участие в защитных реакциях.

Отметим, что в факторной формуле, гемоглобин повышается с возрастом. Однако детальное изучение графиков (гемоглобин-возраст) выявило, что есть 2 “тенденции”, а именно снижение и повышение гемоглобина, что указывает на неоднородность нашей выборки. Но далее мы не можем делить ее на подгруппы. Ранее [16] было показано, что для детей с бронхиальной астмой повышение Hb и количества эритроцитов – это проявление сгущения крови, в результате увеличения патологических потерь жидкости. А чем меньше ребенок тем больше у него внеклеточной жидкости, которая очень быстро теряется при любом заболевании. Поэтому всем детям с БА в тяжелых случаях назначается инфузионная терапия. У здоровых детей уровень Hb и число эритроцитов снижается с возрастом, особенно по сравнению с новорожденными.

Девочки с БА(18 чел.) (1 фактор)

T-лимфоциты + IgM + ЦИК + Цитотоксические_клетки + T-хелперы + IgG

- нейтрофилы (п.я) - Возраст – эритроциты - эозинофилы

T-хелперы способствуют образованию Ig плазматическими клетками (активными В-лимфоцитами), а для образования ЦИК необходимы IgM, IgG ,это, возможно, защитные механизмы. Здесь мы видим что T-хелперы (CD4) взаимодействуют с ЦИК, способствуя выработке Ig. Пока фагоцитирующая функция нейтрофилов не нарушена и иммунные комплексы не начинают циркулировать с током крови. С другой стороны возможно эритроциты сдерживают провоспалительную активность эозинофилов у детей новорожденных и первых месяцев жизни. Ведь в этом возрасте мы практически не видим тяжелых аллергических реакций у детей. Все начинается гораздо позже. И у девочек и у мальчиков в противовес ЦИК работают эритроциты, но с возрастом в связи с анатомо-физиологическими особенностями девочек, число эритроцитов у них ниже, чем у мальчиков,

возможно, поэтому и бронхиальная астма, если развивается у девочек, то протекает тяжелее, чем у мальчиков, как показывают клинические наблюдения.

С другой стороны, у новорожденного ребенка и детей первых трех месяцев жизни важную роль в защитных реакциях играет материнский IgG, а собственный IgG начинает вырабатываться значительно позже.

Здоровые новорожденные (35 чел., без разделения по полу)(1 фактор)

*T-лимфоциты + B-лимфоциты + Er + Hg + T-хелперы + нейтрофилы_все +
+Цитотоксические клетки + IgM + IgG*

-эозинофилы – фибриноген B

Учитывая противовес данных показателей, можно предположить, что у новорожденных эозинофилы больше выделяют провоспалительных медиаторов, тем более что фибриноген B говорит о наличии какого-то воспалительного процесса, по-видимому, происходящего внутриутробно. Поскольку фибриноген B повышается у новорожденных детей с низкой массой тела при рождении, нельзя исключить внутриутробную инфекцию [4].

Новорожденные 3-4 недели после рождения, с выявленными грубыми патологиями (32 чел., без разделения по признаку пол) (1 фактор)

Er + Hg + нейтрофилы + B-лимфоциты + T-хелперы + Цитотоксические_клетки + IgM

-Лимфоциты - эозинофилы

После 5-6 дня жизни роль в защитных реакций нейтрофилов уменьшается и их количество уменьшается, но увеличивается роль в защитных реакциях лимфоцитов, может и эозинофилы начинают больше выделять противовоспалительных медиаторов.

1-я группа, как мы видим, выявлена для всех наших выборок, собственное значение данного фактора более чем высоко 0.5 – 0.6. **Данную группу мы можем трактовать, например, как созревание в первичных лимфоидных органах специфических клеток и их миграцию во вторичные лимфоидные органы (лимфатические узлы, селезенку, лимфоидные ткани кишечника, миндалины, аденоиды, аппендикс, а также скопления лимфоцитов - периферические лимфатические фолликулы, разбросанные во многих органах и тканях).** Как видно из вышеприведенных факторных формул, каждый вторичный лимфоидный орган содержит не только В-, и Т-клетки, но и определенный набор своих обязательных спутников (например, В-клетки продуцируют иммуноглобулины), как в лимфоруслах, так и в лимфоузлах. Любой антиген, попавший в лимфу или кровь так или иначе встретится с лимфоцитами и их “помощниками”. К сожалению, определение В-клеток проводилось только для новорожденных, но поскольку фактор у нас “одинаков” мы не сомневаемся в корреляции Т- и В- серии и для других выборок.

2 ГРУППА

Мальчики с БА(30 чел.)(2 фактор)

Лимфоциты - нейтрофилы (с.я и п.я)

Эти два показателя находятся в обратно пропорциональной зависимости - уменьшается число нейтрофилов, увеличивается число лимфоцитов и наоборот не только при заболевании, но и в норме у детей в различном возрасте, как мы писали выше. Но у больных бронхиальной астмой число нейтрофилов повышено, однако резко снижена резервная функция нейтрофилов, на фоне снижения числа Т-лимфоцитов. А это может привести к срыву адаптационно-компенсаторных возможностей ребенка, что проявится снижением фагоцитирующей способности нейтрофилов и циркуляцией иммунных комплексов в русле крови. С последующим оседанием их на стенках сосудов и их повреждением.

Девочки с БА(18 чел.)(2 фактор)

Лейкоциты + моноциты - нейтрофилы (с.я и п.я)

Явные защитники и к аллергии отношение имеют опосредованное в крови, в то время как моноциты в тканях становятся агрессивными.

Здоровые разновозрастные мальчики (30 чел.)(2 фактор)

Эозинофилы + моноциты – лимфоциты - лейкоциты

У мальчиков на первый план выходят повреждающие моменты эозинофилы-моноциты - может это генетически обусловлено и поэтому астма у них встречается чаще? Но у здоровых мальчиков этот повреждающий момент сдерживается лимфоцитами и лейкоцитами. А у больных бронхиальной астмой число Т-лимфоцитов значительно снижается, что может приводить к высвобождению повреждающих моментов. У девочек этого сочетания нет. (Мы в 1-ю группу не включали здоровых мальчиков и девочек, только потому, что у них не проводился анализ на CD-4 и пр.)

Здоровые разновозрастные девочки (15 чел.)(3 фактор)

Нейтрофилы (с.я и п.я) + лейкоциты - эозинофилы - лимфоциты – Hg – Er

У здоровых девочек, по-видимому, нейтрофилы компенсируют провоспалительные факторы эозинофилов, в то время как у больных с БА эти возможности истощаются (см. 1-ю группу).

Здоровые новорожденные (35 чел., без разделения по полу)

Длинна + масса + лимфоциты - нейтрофилы

Видно, что клеточный иммунитет зависит от массы тела ребенка, а значит от течения беременности, в то время как фагоцитоз работает независимо от этих факторов.

Применительно ко 2-й группе напомним, что лимфоциты образуются в костном мозге из стволовых клеток. Будучи незрелыми, они выходят из костного мозга и попадают в первичные лимфоидные органы, где завершают развитие. Находясь в этих органах (тимус, костный мозг и пр.), лимфоциты подвергаются определенному отбору, и

созревают только те из них, которые реагируют на чужеродные вещества (антигены), а не на нормальные ткани организма, то есть, как видно из факторной формулы либо макро- либо микрофаги, в зависимости от типа антигена.

3 ГРУППА

Мальчики с БА(30 чел.)

Эозинофилы - IgM - Le - IgA - моноциты

Рецепторы к C3 компоненту комплемента имеются не только на эритроцитах, но и на эозинофилах и моноцитах, т.е. эти клетки принимают участие в защитных реакциях.

IgA - единственный секреторный иммуноглобулин и уменьшение его количества способствует рецидивам респираторных заболеваний. Повышение уровня IgM свидетельствует о большой антигенной нагрузке и характеризует острый процесс. При хронизации заболевания начинается истощение IgM синтезирующей системы, в защитные реакции вступает вторая линия защиты – IgG. В свою очередь эозинофилы выделяют медиаторы как противовоспалительные - гистаминазу, которая разрушает гистамин и др., так и провоспалительные медиаторы - пероксидаза и др., что проявится клинически бронхоспазмом, гиперсекрецией слизи и клинически проявится обострением бронхиальной астмы у ребенка. Поскольку абсолютные значения IgM не высокие, лейкоциты в пределах нормы, значит должны работать эозинофилы, что говорит в пользу хронического воспаления у исследуемых нами детей [1]. Уровень IgA, как показывает исследование, снижен, что может способствовать развитию рецидивов БА. Кроме того, моноциты являются предшественниками тканевых макрофагов, а поскольку нами была выявлена обратная связь с IgA, то можно думать, что усиливается выделение макрофагами медиаторов, способствующих активации функции эозинофилов, а значит и воспалению.

Девочки с БА(18 чел.)

IgE + эозинофилы – IgA -IgM

IgE принимает активное участие в активации эозинофилов и способствует выработке последними медиаторов воспаления, в то время как IgA и IgM, возможно, выполняют больше противовоспалительную роль. Однако, уровень Ig A был ниже у девочек, чем у мальчиков, а уровень Ig G был выше, что говорит в пользу длительного воспалительного процесса. [1]. Отметим, что IgE повышен у 90% детей с БА и рассматривается как признак атопии.

Возможно, наша 3 группа и указывает процессы, способствующие более тяжелому течению бронхиальной астмы у девочек в школьном возрасте.

4 группа (условная)

В ней приведем лишь несколько факторов из разных выборок

Здоровые новорожденные (35 чел., без разделения по полу)

Фибриноген_A + фибрин + протромбиновый индекс + этаноловый_тест + Hg + фибриноген_B + Er + масса + тромбоциты + цв. показатель

Активность воспаления зависит от массы тела ребенка, а значит от течения беременности. Чем тяжелее протекает беременность, тем выше у новорожденного ребенка процессы гиперкоагуляции, а соответственно и уровень фибриногенов, этанолового теста, протромбинового индекса, тромбоцитов, эритроцитов и гемоглобина. Исследование показало, что все эти показатели находятся в прямой зависимости. Эта зависимость сохраняется у детей к концу периода новорожденности и другие возрастные периоды [3]. И, что очень важно, с этими процессами взаимосвязана масса тела ребенка при рождении.

Новорожденные 3-4 недели после рождения, с выявленными грубыми патологиями (32 чел., без разделения по признаку пол)

Протромбиновый_индекс + фибрин + фибриноген_A + Er + Hg + тромбоциты + В-лимфоциты + цв. число

В эту группу мы включили 2 фактора, по новорожденным, вычисленные значения которых имеют между собой высокий коэффициент корреляции, более того данные факторы имеют относительно высокий коэффициент корреляции (0.3 – 0.5) с фактором из 1й группы. Отметим, что к сожалению остальные параметры по новорожденным и прочим детям мы сравнивать не можем, потому что у прочих детей также нет в выборках параметров фибрин, фибриногены и пр.. Но как показывают наши предыдущие работы, с возрастом у детей с низкой массой тела при рождении и высоким уровнем фибриногена в сыворотке крови прослеживается склонность к процессам гиперкоагуляции при заболеваниях и в более старшем возрасте, в частности геморрагический васкулит у них протекает в тяжелой форме с поражением внутренних органов и прежде всего почек [3]. **Но этим и хороши вычисленные факторы, что можно хотя бы условно сравнивать выборки с разными исходными параметрами.** Однако надо отметить зависимость Er-COЭ. Простой анализ графиков показал, что независимо от пола и заболевания, видны как бы 2 вытянутых поля, одно из которых и влияет на коэффициент корреляции. Однако недостаточный объем выборки не дает нам с этим детально разобраться, поэтому далее мы не будем использовать COЭ. Остальные же зависимости прекрасно иллюстрируются графиками, несколько мы приведем здесь. При этом надо помнить, что на графиках нельзя будет увидеть функциональных зависимостей. Более того, при дискретном полуколичественном анализе [1] идеальных графиков мы и не увидим. Как мы говорили ранее [1] конкретный “процесс” не обязательно присущ всей выборке. В том и преимущество факторного анализа, что, выбирая вручную

значения нужного нам фактора – например больше или меньше 0.3 – 0.5 мы можем в полуавтоматическом режиме выделить лишь интересующих нас детей (своего рода *фильтрация по фактору*). Разумеется, если бы выборка составляла тысячи детей, графики были бы более наглядные.

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ

Нас в первую очередь интересовали параметры крови, входящие в **1-ю группу**, в частности поведение Циркулирующих иммунных комплексов.

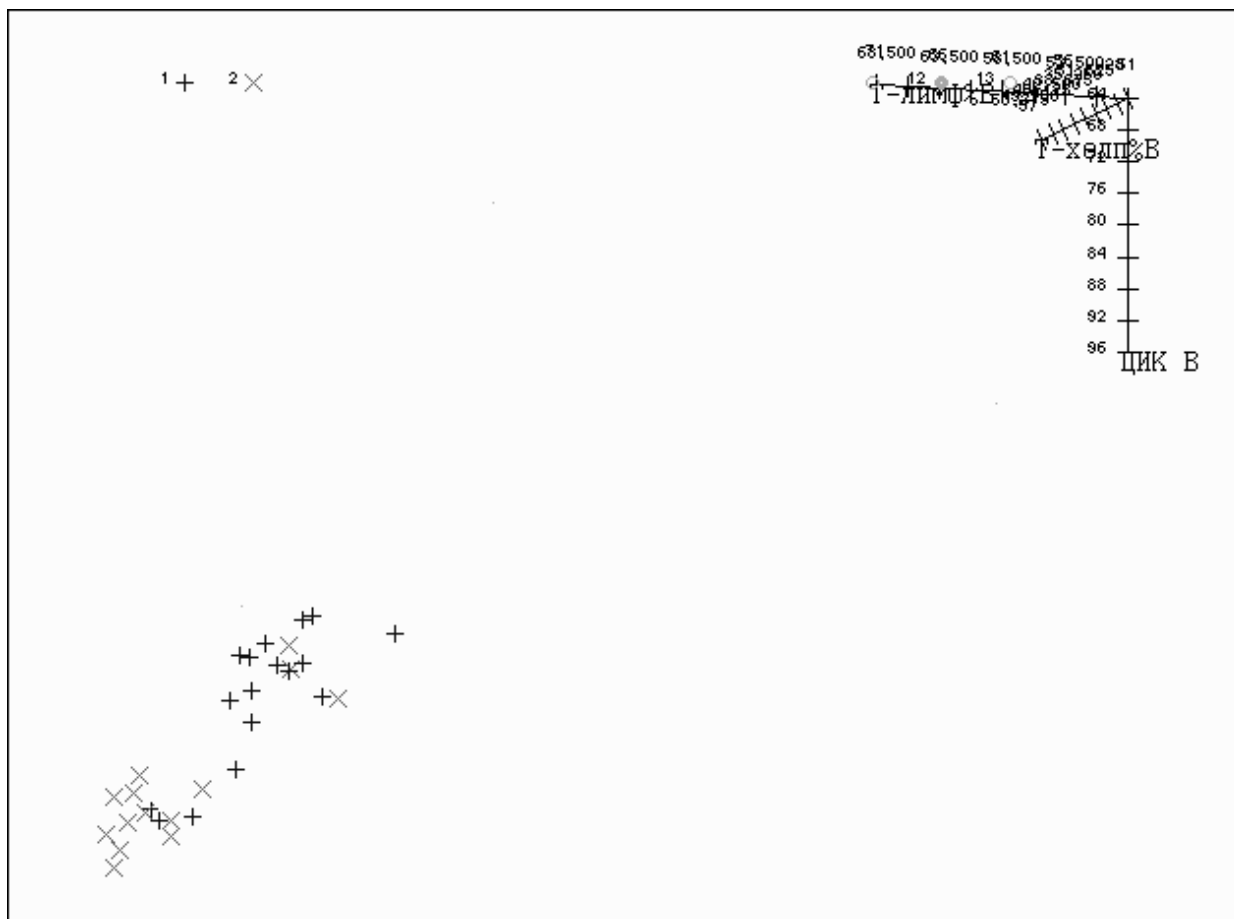


Рис.4.1. Зависимость между Т-лимфоцитами, Т-хелперами и ЦИК. 1-мальчики, 2-девочки.

Видно вытянутое облако, в частности показывающее, что данная 3-D зависимость более присуща мальчикам, у девочек же все эти параметры более выше.

Правда на рисунке Т-лимфоциты и Т-хелперы у девочек и мальчиков работают “не одновременно”. Возможно, это связано с возрастом. По крайней мере, раньше [1] с помощью анализа зависимостей в факторах было показано, что у мальчиков четко прослеживается связь числа Т-лимфоцитов с возрастом. В то время как уровень Ig у мальчиков выше, чем у девочек. Поэтому при снижении клеточной защиты и незрелости гуморальной – риск развития БА выше у мальчиков, чем у девочек. В то время как в школьном возрасте, при длительном течении БА, заболевание протекает тяжелее у девочек в

связи с более низкими возможностями гуморального иммунитета у них, по сравнению с мальчиками.

Выбрав некоторых детей по высокому значению фактора (отфильтровав выборку) мы получили примерную линию зависимости между Т-клетками и ЦИК.

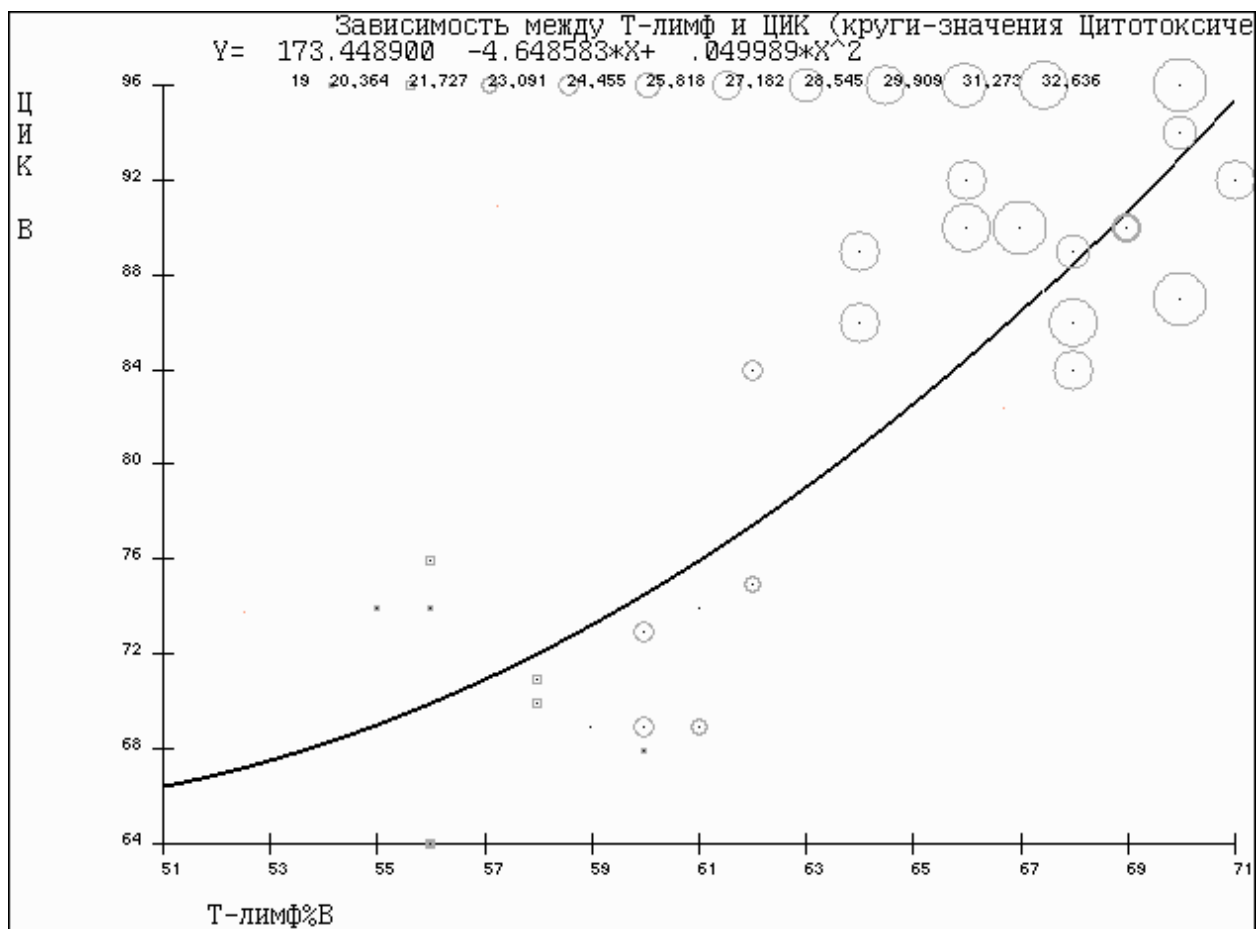


Рис.4.2. Уравнение регрессии между Т-лимфоцитами и ЦИК (дети с БА, при выписке). Круги – значения цитотоксических клеток при выписке.

Отметим что при проведенном адекватном лечении у детей с БА не только повышаются некоторые параметры крови [1], но и **улучшается структура взаимозависимостей, коэффициенты корреляции, в конце концов увеличивается значение конкретного фактора**, как например, видно из 3х мерного графика 4.2, где мы видим что с увеличением Т-клеток увеличиваются и ЦИК и цитотоксические клетки. Все параметры здесь входят в 1 группу. График с такими же параметрами крови у детей при поступлении в стационар мы не приводим из-за его неявной выраженности.

Приведем еще график, показывающий зависимость параметров крови характеризующих 1 группу

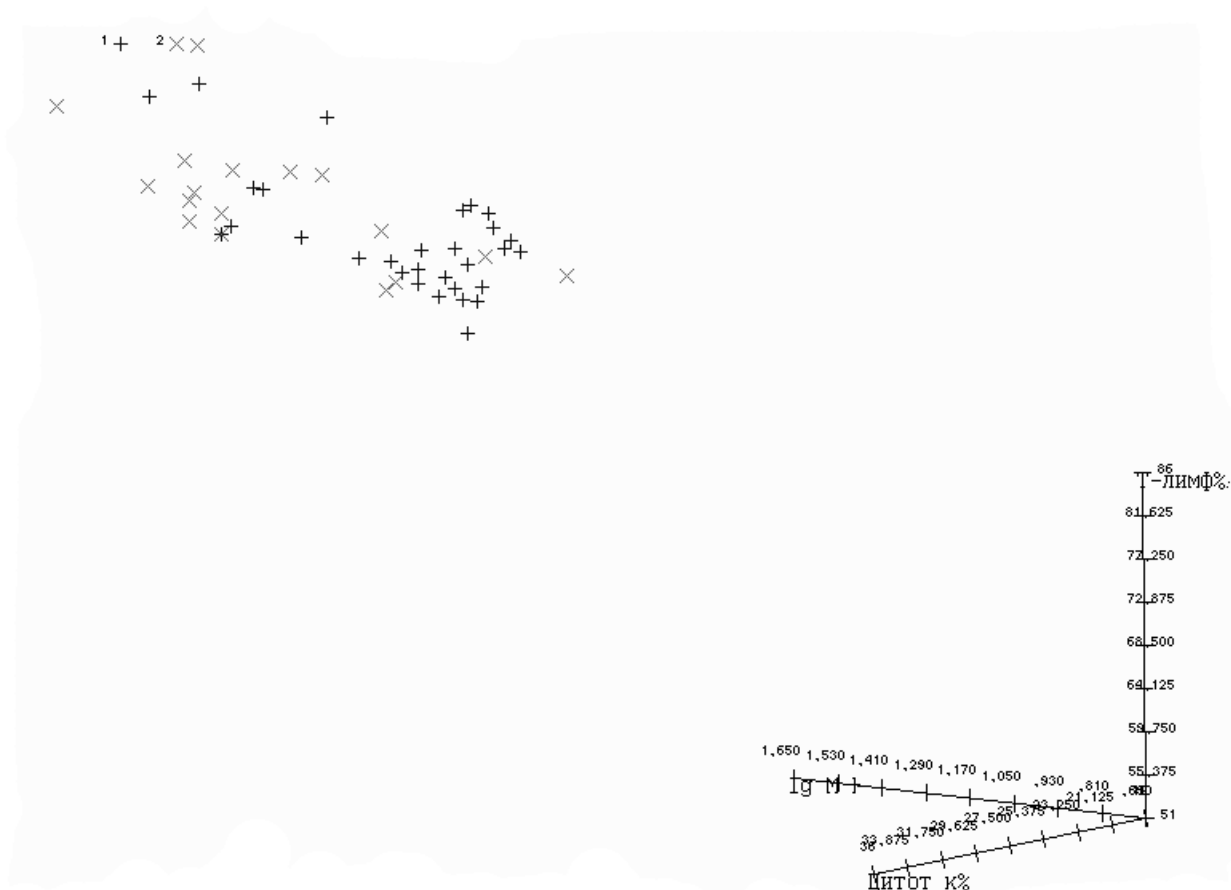


Рис 4.3. Зависимость между IgM, цитотоксическими клетками и Т-серией (1-мальчики, 2-девочки с БА)

У мальчиков с БА прослеживается более выраженная связь, чем у девочек между IgM и цитотоксическими клетками, что говорит о ведущей роли в генезе заболевания острой фазы аллергического воспаления, в то время как у девочек увеличивается роль поздней фазы аллергии за счет действия IgE и эозинофилов.

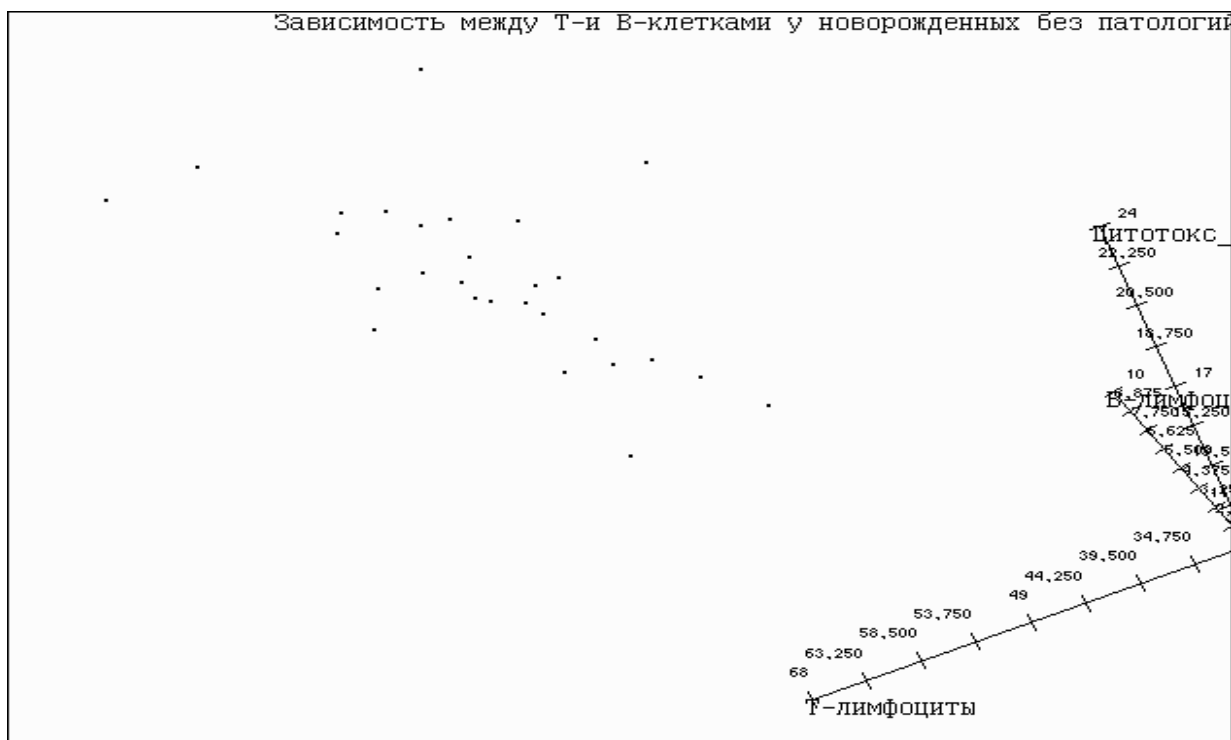


Рис.4.4.3мерный график, показывающий зависимость между Т- и В-серией и цитотоксическими клетками у здоровых новорожденных

Т-лимфоциты и В-лимфоциты обеспечивают вторичный, специфический иммунитет, который у новорожденного находится в стадии формирования, поэтому и определенные связи выявить в таком возрасте трудно. Покажем также и зависимость макрофаги-микрофаги (2-я группа)

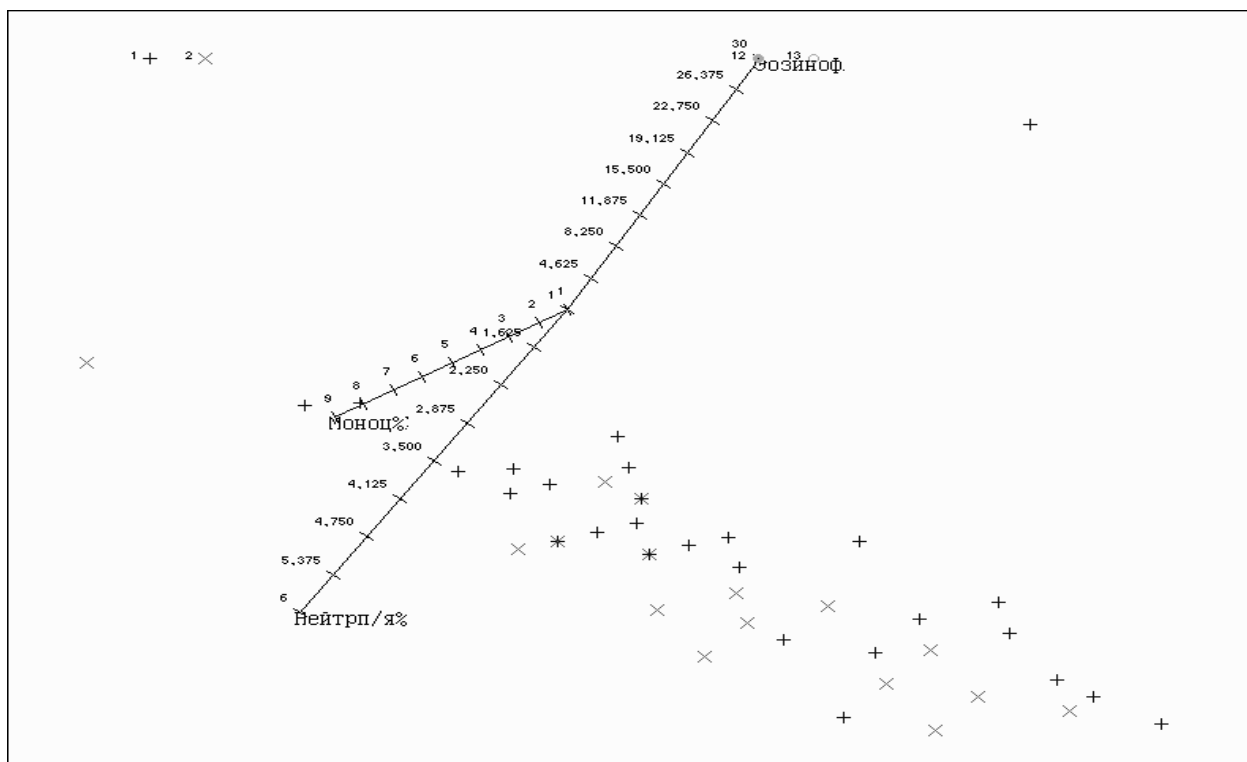


Рис. 4.5.Трехмерный график, показывающий зависимость между нейтрофилами, моноцитами и эозинофилами (1-мальчики, 2 – девочки)

НАША ГИПОТЕЗА

Однако, после изучения серии факторов по здоровым и больным детям, а также анализа многих графиков, мы приходим к выводу, что рассматриваем, на самом деле, фрагменты какой-то большой мозаики. К этому нас подводят и значимые коэффициенты корреляции, сделанные между факторами входящими в 1-2-3-4 группу (когда мы [1] не делили выборки по половому признаку, данные коэффициенты были менее значимые). Напомним, поскольку мы имеем дело со случайными величинами и не очень большими выборками, сами значения факторных весов [1] также будут всего лишь *приближением к генеральной совокупности*.

Для пояснения приведем график, составленный по одной из выборок, изменения значения фактора (соответствующего 1й группе) **во времени**.

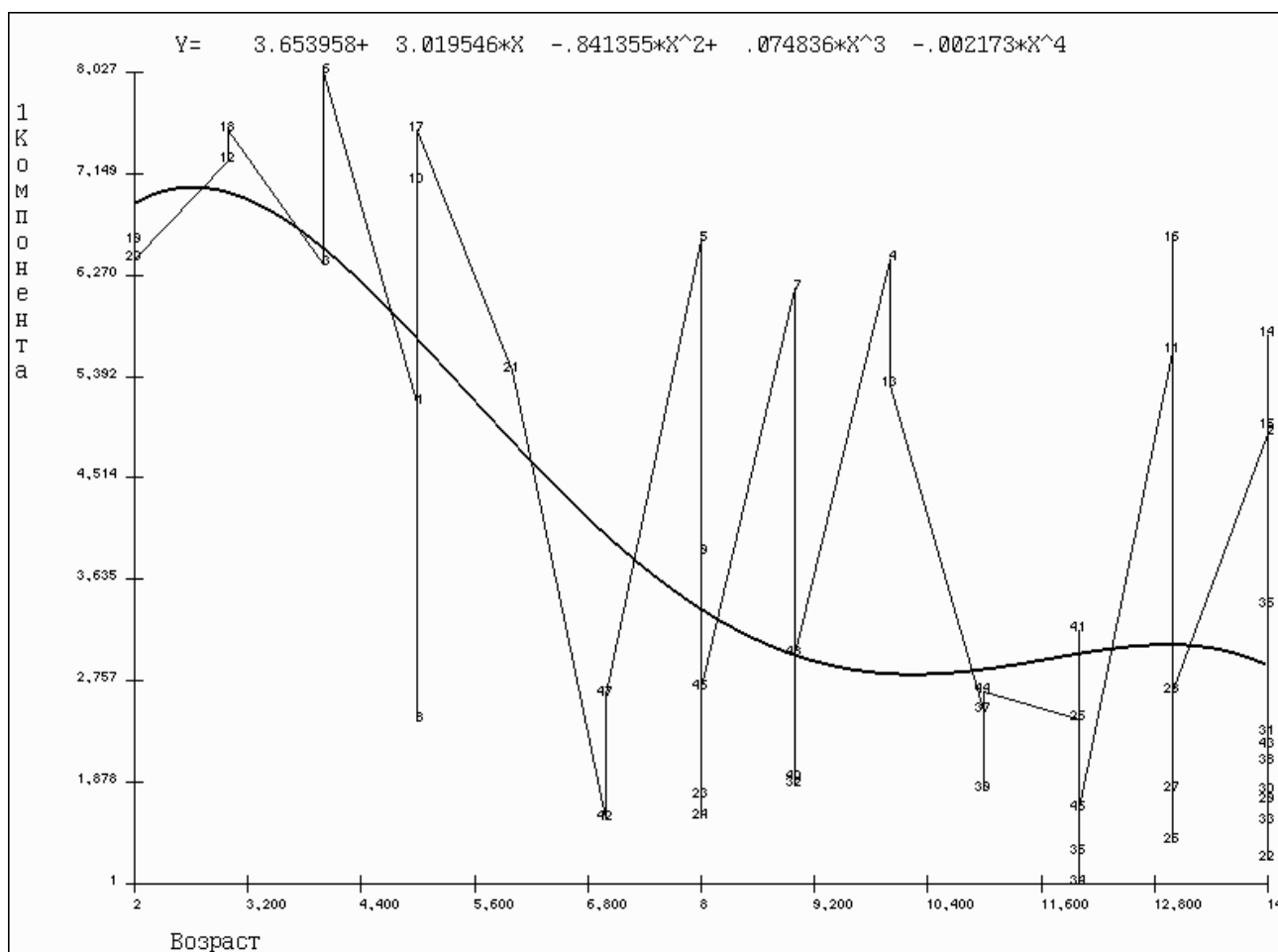


Рис. 4.6. Уравнение регрессии, показывающее зависимость 1-го фактора (компоненты, группы), в зависимости от возраста детей, от 0 до 15 лет. Видна некоторая зависимость снижения положительных значений фактора, соответствующих Т-В- Ig –... -серии (см. выше) от возраста детей.

Неявную (нелинейную зависимость) мы можем трактовать двояко, - либо недостаточность выборки [1], либо то, что у каждой конкретной особи по - разному идет “время жизни, биологические часы”, - в том числе и “иммунное время”. Опять же при *значительном*

увеличении исходной выборки по детям, мы бы смогли решить и этот вопрос в данной работе. Однако, ранее нами было доказано, что созревание иммунной системы происходит у детей индивидуально. У 22,4% детей часто болеющих острыми респираторными заболеваниями нарушения в защитных иммунных системах генетически детерминированы. Респираторные заболевания у них развиваются в первые годы жизни, высок риск хронизации бронхолегочного процесса. У 39% часто болеющих детей роль в генезе повторных респираторных заболеваний наследственных и средовых факторов равнозначна. Они характеризуются «поздним иммунологическим стартом». Респираторные заболевания у них развиваются в раннем возрасте, но после 6 лет сопротивляемость к респираторным инфекциям у них повышается, болеют они реже. Наиболее часто «поздний иммунологический старт» наблюдается у мальчиков. У 38,6% детей ведущую роль в генезе повторных респираторных заболеваний играют средовые факторы. Под мощным влиянием патологических факторов среды развиваются нарушения в системе иммунитета. Респираторные заболевания протекают у таких детей без развития осложнений. Хронизация бронхолегочного процесса в последствии у них не наступает [5].

Скажем еще несколько слов о данной многомерной зависимости. По двум выборкам мы провели “уточнение” числа факторов (напомним, что при первом расчете их получалось 10-11). Иными словами мы сделали *факторный анализ по факторному анализу* (или *двойной факторный анализ*). Этим мы проверили все возможные статистические ассоциации, так или иначе скоррелированные, а также уменьшили количество факторов например с 5-10 до 3. Но уже с 70-90% достоверностью (накопленное отношение собственных значений приведенное к процентам), то что иных *процессов* в наших выборках не наблюдается. Таким образом, если откинуть 10% ошибку, наши факторы объясняют **абсолютно** поведение многомерных зависимостей. Не будем подробно на этом останавливаться, т.к. счет велся опять по больным детям, и естественно, первым и вторым фактором выявились результаты борьбы организма. Приведем условную формулу (потому что однозначно мы имеем право трактовать полученные *двойные факторы* только для **действительно большой выборки**)

1й фактор - эозинофилы - нейтрофилы-IgE ... + моноциты+т-хелперы+лимфоциты+лейкоциты+...

(нечто весьма похожее на 2 группу)

2й фактор СОЭ – лимфоциты- лейкоциты – IgM – IgG - ...

3й фактор – единственный связанный со временем (возрастом) – то что выше называли 1й группой и который мы и будем ниже называть Т-В-серией связанной с антителами.

Тем не менее, приведем еще один график, “отфильтрованный” по этому (3) фактору – абсолютное снижение Т-лимфоцитов при взрослении.

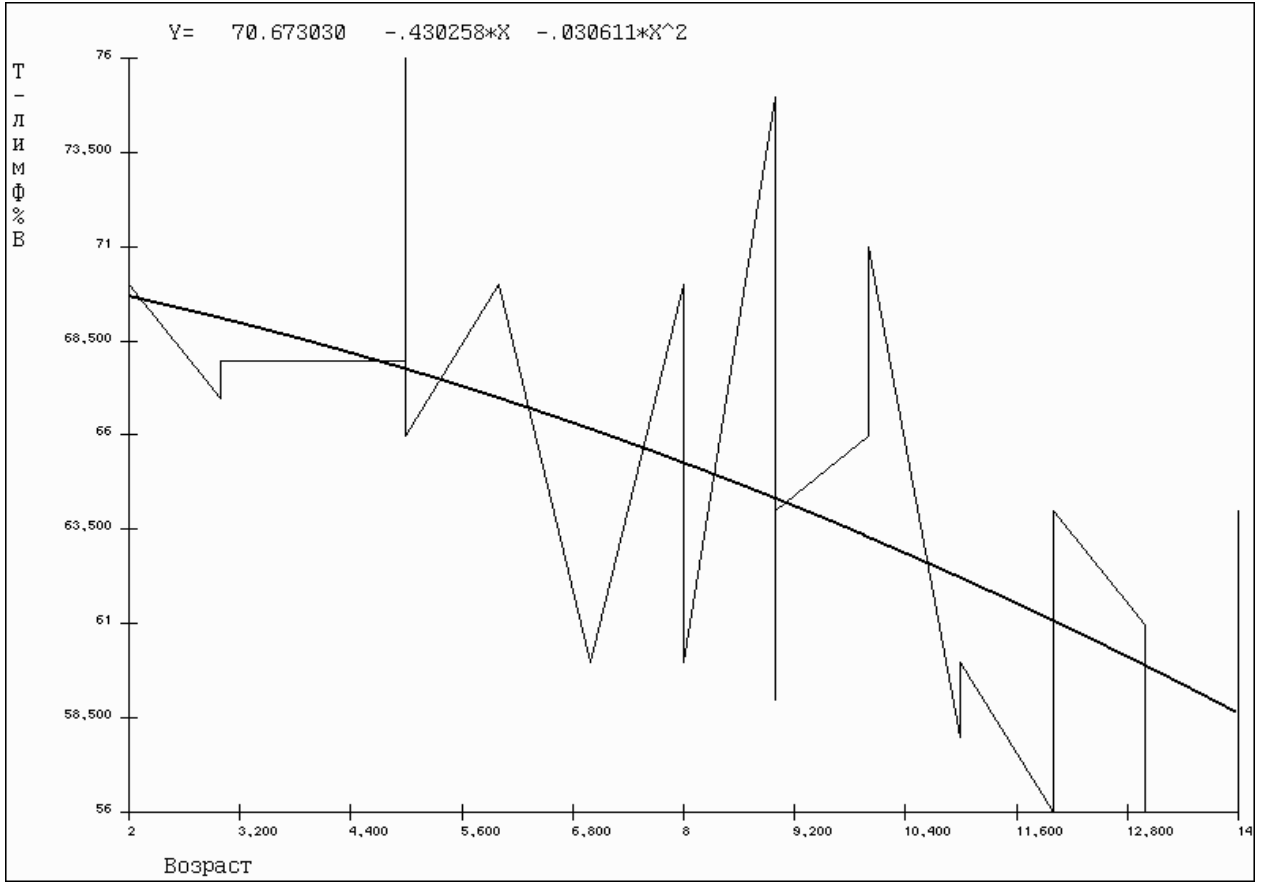


Рис.4. 7. Уравнение регрессии , показывающее зависимость Т-серии от возраста (девочки+мальчики), выборка отфильтрована по 3 фактору.

Наше мнение что существует единая зависимость, – зависимость многообразная, и состоит она из 15- 25 параметров крови и лимфы. Простой анализ 3-4х мерных графиков с параметрами из разных групп, также показывает эту многомерную зависимость

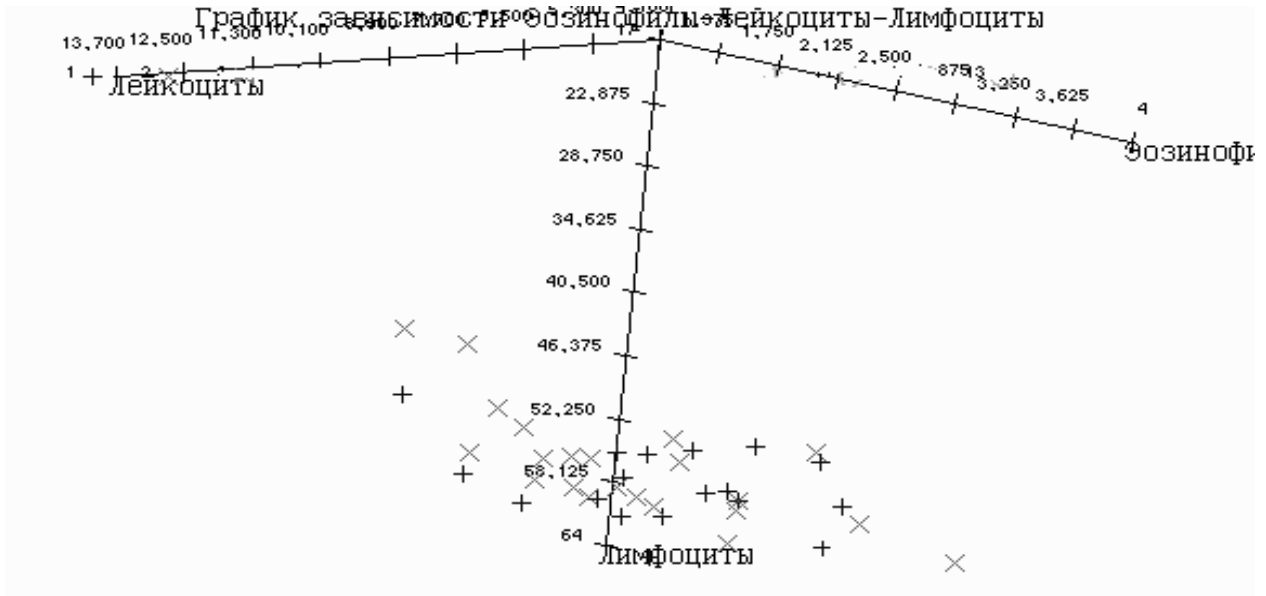


Рис. 4.8. График, показывающий зависимость между лейкоцитами, лимфоцитами (всеми) и эозинофилами (1-мальчики, 2-девочки), параметрами, входящими в разные факторы (1+2 группа)

Заканчивая с графиками, мы приведем график между 2 факторами (компонентами), соответствующими 1-й и 2-й группам и возрастом исследуемых детей.

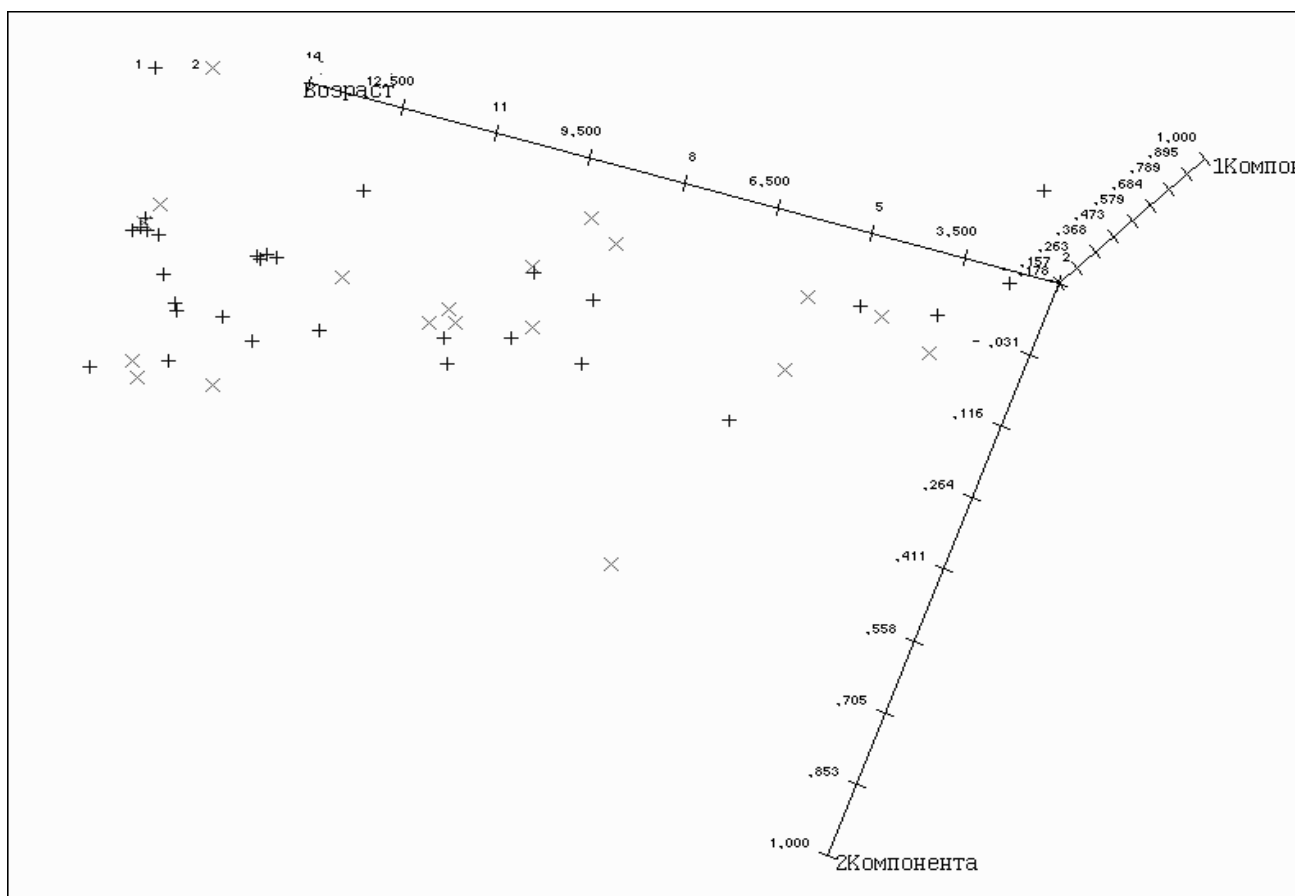


Рис.4. 9. Трехмерный график между 1 фактором (1й группой), 2 фактором (2й группой) и возрастом детей (1-мальчики, 2-девочки)

По сути дела на графике 9 **уже** представлена 20-мерная зависимость, куда входят **все** параметры крови так или иначе связанные с иммунитетом (1+2 фактор, зависимость макрофаги-микрофаги и Т-В-Ig-серия).

Поэтому, а также учитывая все вышеприведенные факторные формулы (по 1й и 2й группе) мы выдвигаем гипотезу об **абсолютном** факторе, который включает в себя все виды иммунитета и в общем описывается формулой

Т-серия+ В-серия + ЦИК + Цитотокс. клетки + IgM+IgG +...+ макрофаги –

- Нг - Ег - СОЭ(?) - IgA- Тромбоциты – фибрин – фибриногены ... - микрофаги -...-**Возраст**

Геометрический смысл этой формулы (а мы не зря специально приводили большое количество 3—4 мерных *реальных* графиков) – то, что примерно в 20-мерном пространстве, состоящим из параметров крови и лимфы, существует единое облако реальных значений, по форме напоминающих сильно вытянутое веретено, от которого, в разных направлениях у *некоторых групп особей* вытягиваются отростки, характеризующие борьбу с *определённым антигеном*. Рассматривая это “веретено” во времени, мы увидим, что отростки постепенно

уменьшаются и приходят в норму, а у других локальных групп появляются совсем другие отростки. Однако общая форма веретена будет постоянной, и только постепенно ее основное удлинение будет смещаться к другим параметрам.

Биохимический смысл этого фактора мы трактуем следующим образом. Новорожденные дети рождаются с первичным (строго индивидуальным) запасом неспецифического иммунитета, который в нашей трактовке можно выразить **численно** (об этом ниже, см. также рисунок 4.6), например, от 1. до 0. или -1.. По мере развития, лет до 18, врожденный иммунитет “снижается”. Созревание различных звеньев специфического иммунитета начинается у ребенка не одновременно, а постепенно до 6-12 лет, причем все это происходит нелинейно. После рождения ребенка, велика роль в защитных реакциях неспецифического иммунитета (фагоцитоза), гуморальный иммунитет обеспечивается в основном материнским IgG, формирование IgM синтезирующей системы заканчивается только к году у ребенка. С 5-6 дня жизни до 5-6 лет увеличивается роль в иммунной защите клеточного иммунитета в связи с физиологическим лимфоцитозом. После 6 лет число лимфоцитов уменьшается, а уровень IgA и IgG повышается, (заканчивается созревание этих систем). После 40 лет активность Т-лимфоцитов уменьшается, а вот процессы гиперкоагуляции, а следовательно и уровень фибриногенов увеличивается, что на наш взгляд частично объясняет старение. Можно привести и еще несколько объяснений, например жизненный цикл вилочковой железы (отвечающей за выработку лимфоцитов). Ее активный рост происходит в детском возрасте и завершается к 14-15 годам. Где-то с 45 лет все начинается снова, только с точностью до наоборот: железа потихоньку уменьшается в размерах, чтобы к 80-ти полностью переродиться в жировую ткань. Таким образом, хоть основная многомерная зависимость остается постоянной в течение всей жизни, можно ожидать как минимум 2х перегибов в нашей многомерной зависимости в процессе роста особи. (половое созревание, климакс и т.д.), которые могут влиять на наклон кривой из рисунка 4.6.

Было бы *весьма интересно*, если бы врачи, имеющие похожие исходные данные по крови для взрослых, “протянули” бы многомерную зависимость во времени лет до 70. Можно, используя либо формулу “фактора”, либо (поскольку врачи с трудом понимают, что такое фактор) используя упрощенную формулу численно определить какой иммунитет сейчас, не понижен ли он, нет ли серьезного сбоя и т.д. Упрощенную формулу оценки иммунитета (“**абсолютного иммунитета**”) [8] мы представляем в виде комплексного аддитивного показателя в виде: $P = a \cdot a_{cp} + b \cdot b_{cp} + c \cdot c_{cp} + \dots - j \cdot j_{cp} - k \cdot k_{cp} - l \cdot l_{cp} \dots$, где $a, b, c \dots j, k, l$ – реальные значения параметров крови из 1й и 2й группы, знаки +/- соответствуют значению соответствующего фактора. При этом, все реальные параметры крови нормированы на свои средние арифметические, *характерные для своего возраста* (см. выше). Мы также понимаем, что некоторые анализы крови весьма дорогостоящие, но, во-первых, сейчас

развивается комплексный экспресс-анализ на ряд признаков, во вторых, не обязательно анализировать некоторые параметры, поскольку они просто дублируются, например Hg - Eг, Т-хелперы - Т-киллеры и т.д.. Врачей-практиков, разумеется интересует, если бы мы здесь же дали полную формулу “абсолютного” иммунитета, вместе с его значениями – как для больных так и для здоровых детей. К сожалению сейчас это сделать нельзя. Для этого необходимо создавать *обучающие* выборки в сотни и сотни детей, разные по половому признаку, а также – здоровый ли ребенок. Другое дело, что механизм сравнения по выше приведенной формуле или подобным принципам, где вычисленное значение будет примерно от 1. до -1. нами [16] разработан и представляет собой программу, которую легко адаптировать для медицинских целей. В двух словах расскажем о ней. Относительно обучающей выборки, например, с параметрами крови и мочи вводятся еще несколько данных о больных, которые надо сравнить с обучающей выборкой и выявить больных, *наиболее похожих*. После выбора конкретных параметров (не обязательно всех) программа рассчитывает метрику (манхеттен-стрит или многомерный арккосинус) и выявляет насколько вновь поступивший больной схож с предыдущими (самого похожего, менее похожего и так можно упорядочить хоть всю исходную выборку). Своего рода простейший кластерный анализ. Возможно, в дальнейших исследованиях выяснится, что помимо “абсолютного” иммунитета, также понадобится делать расчеты для 1 и 2й групп отдельно (активность первичных и вторичных лимфоидных органов), факторов, описывающих то или иное заболевание, буде они выявятся и т.д. То есть, как мы показали, технически в вычислениях нет ничего сложного, вопрос лишь в *больших выборках*.

Зачастую сами врачи-“клиницисты” грешат терминами *сбой иммунитета, пониженный иммунитет, пробой иммунной системы* и т.д.. Для более корректного понятия о “сбое” введем свое статистическое определение не иммунитета вообще (некие расплывчатые защитные системы организма, работающие против всего чужеродного, объединяемого под общим названием "антигена".) а как нормы, **абсолютного иммунитета. Это определенные концентрации серии кровяных тел и иных веществ, независимо от наличия или присутствия каких-либо антигенов постоянно присутствующих в организме в определенной концентрации (например, % на кубический см.) зависящих от возраста особи и тесно друг с другом взаимодействующих, посредством разных веществ, генерируемых в организме.** Образно говоря, регулярная армия определенной численности, причем при тесном взаимодействии разных родов войск, посредством разведки. Первая и вторая группа (см. выше) в этом случае является второй и первой линией обороны. К сожалению, у нас не было в выборках таких существенных параметров как НК- и К-клетки (CD57, CD2 и т.д.), мы не знаем, входят ли они также в наши 2 группы, или образуют свою “линию обороны”. Также пора как в медицинской статистике (как мы показали выше), так и

в развитии **Иммунитета** как науки переходить от “морфологических” представлений начала 20 века, *клеточного* (И.И.Мечников) и *гуморального* (П.Эрлих) переходить к “иммунитету по ассоциациям”. Так мы по нашим нескольким выборкам показали, что нет смысла говорить отдельно о лейкоцитах и их фагоцитозе без учета и жесткой корреляции с антителами. Более того, скорее всего генерировать из 0-клеток (Т- или В-серию) организм решает, в зависимости от конкретных антигенов, имеющихся в каждый конкретный момент в организме. Концентрация разных CD –производных из кроветворных и кровесозревающих органов (1 и 2 группы) определяется *концентрацией различных цитокинов*. Разные цитокины (разные интерфероны, интерлейкины и т.д.) заставляют производиться различные вещества (в том числе и клетки), опять же определенной концентрации. Но только набором цитокинов нельзя объяснить иногда чуть ли не линейную взаимозависимость (абсолютную концентрацию) параметров крови и лимфы. Очевидно, такие вещества существуют для каждой “иммунных пар” (например серия веществ, заставляющая работать *все* антигены тканевой совместимости.). Современная теория иммунитета, разумеется хорошо объясняет взаимодействие Т- и В- клеточного иммунитета. Наша 2 группа, “ассоциация макрофаги-микрофаги” может и сама справиться с конкретным антигеном (как это показывал еще Мечников, при встрече с каким-либо ядом вроде солей сурьмы, мышьяка, бактериального токсина, змеиного яда или болезнетворного вируса) образуя антитела, которые специфически распознают его, образуют с ним комплекс, обезвреживают, если антиген токсичен, поглощают, переваривают, и способствуют ускоренному выведению его из организма. С другой стороны макрофаги поглощают *определенный* крупный антиген, маркируют его, и предоставляют уже лимфоцитам из нашей 1й группы, несущих на своей наружной мембране антителоподобные рецепторы - рецепторы Т-клеток. С помощью рецепторов Т-клетки специфически распознают антиген, находящийся на мембране чужеродных клеток, и обеспечивают прикрепление киллера к клетке-мишени, что необходимо для осуществления киллером своей смертоносной функции.

Мы привели несколько абзацев “классической теории иммунитета”, во-первых, для того чтобы показать, что наши 1 и 2 группа полностью подходят и описывают только что приведенные процессы “обнаружения и поедания”. Но даже более развернутая теория, а именно теория селекции клонов Ф.М. Бернета и др. (1957), согласно которой одна клетка синтезирует лишь один тип антител, которые локализуются на ее поверхности (“один лимфоцит - одно антитело”), лишь частично объясняет *по нашему мнению* высокие парные коэффициенты корреляции, например IgM-ЦИК-цитотоксические клетки-Т-хелперы-Hg и т.д.. Впрочем, всеми этими исследованиями надо заниматься биологам, биохимикам и пр., также все вышеприведенные нами утверждения может проверить любой врач, имеющий

представительную [1] выборку и примерно те же показатели крови, что и у нас, по предложенной нами методике.

Исходя из нашего определения **абсолютного иммунитета** можно сделать весьма важный вывод, о том, что если он будет понижен даже небольшое время, существующие в организме микробы и вирусы могут принести *всему организму* большой вред. Еще вывод, - что как врачи не пытались воздействовать на *один* из параметров иммунитета, даже применением цитокина (IL-1, ..., IL-8, M-CSF, TNF α^4 , Интерферон- γ^3 и множество других, доселе неизвестных), результаты будут незначительны [8]. Тем более, попыткой бороться с заболеваниями препаратами, направленными либо на подавление-уничтожение антигена, либо на подавление (попытка снизить Т-супрессоры) иммунитета. Лекарство должно быть комплексным, а для этого надо в первую очередь разгадать *причины многомерной зависимости*. *Разумеется, как мы и говорили раньше, такие исследования, в том числе (в первую очередь) статистические должны проводиться на уровне Государства.*

Еще одно следствие из нашего определения “абсолютного иммунитета”, то, что аллергические реакции не являются результатом снижения иммунитета. Наоборот, в этом случае иммунная система в силу разных причин (в том числе и наследственного характера) начинает работать “слишком хорошо” против какого-то антигена, которым могут быть пыльца растений, пыль, шерсть животных, перья птиц, духи, пищевые продукты и т.п., и в первую очередь в большом количестве генерируется избыток IgE (см 3 группу) и других антител. Впрочем, «слишком хорошо» это значит излишне активно, а это значит, возникает дисбаланс в иммунной системе. Когда же все звенья работают нормально, эти излишества не допускаются. У детей есть так называемые «критические периоды» созревания иммунной системы, когда воздействие на организм патологических факторов среды гораздо легче может привести к развитию дисбаланса в иммунной системе, а значит и к развитию заболевания. Интенсивная стрессовая реакция приводит к срыву адаптационно-компенсаторных возможностей ребенка, да и взрослого тоже.

Еще один важный вывод, об относительности приобретенного иммунитета. “Абсолютный” иммунитет дан ребенку с рождения (врожденный, видовой, неспецифический) и он уменьшается со временем. В “Абсолютный” иммунитет входит **также** и приобретенный (индивидуальный) иммунитет, который бы не появился, если бы ребенок продолжал находиться в стерильных условиях, как в антенатальном периоде. Он и именно он обладает *наследственной памятью*. Только при “нормальном врожденном” иммунитете происходит пролиферация лимфоцитов (расширение клона *случайным образом, несколькими последующими поколениями по принципу подходит - не подходит, к конкретному неизвестному антигену*), что приводит к образованию большого количества клеток исполнительного звена. При вторичном иммунном ответе, таким образом, значительно

сокращается не абсолютная масса лимфоцитов, а их определенных клонов, а может нарушаются и функциональные способности лимфоцитов. Так что не будет достаточного “абсолютного” иммунитета, не будет и “клеток памяти”. Кроме того, как мы покажем далее, не обязательно появится усиленный ответ процесс при “следующей” встрече с антигеном. Прежде чем приводить примеры мы попытаемся привести 2 последних графика в абсолютных значениях. По выборке из здоровых детей после выброса ураганных значений, мы построили простое уравнение регрессии (мальчики+девочки)(см. График 10).

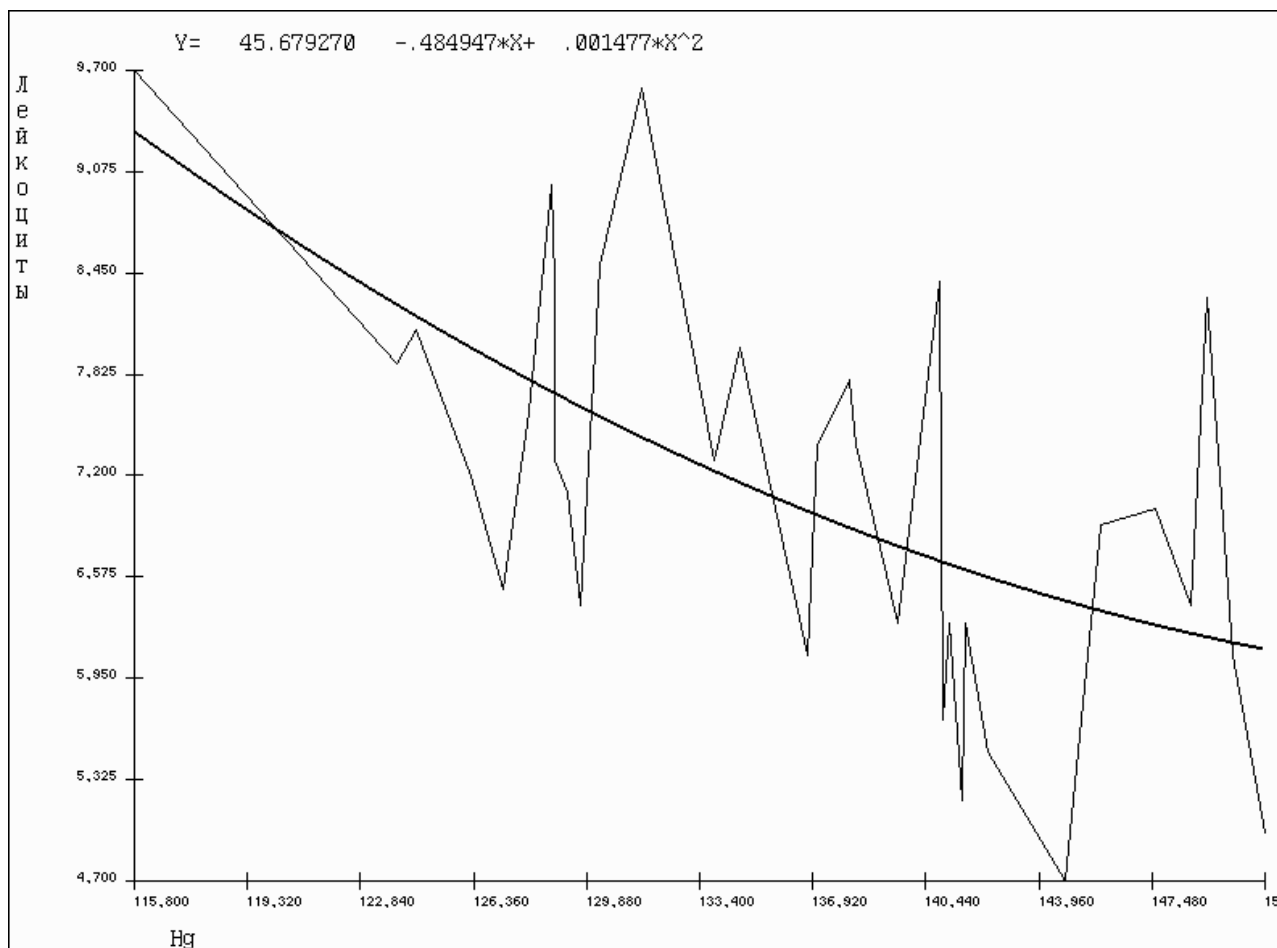


Рис. 4. 10. График уравнения регрессии по здоровым детям (2-15 лет), показывающий некоторую зависимость между лейкоцитами и гемоглобином.

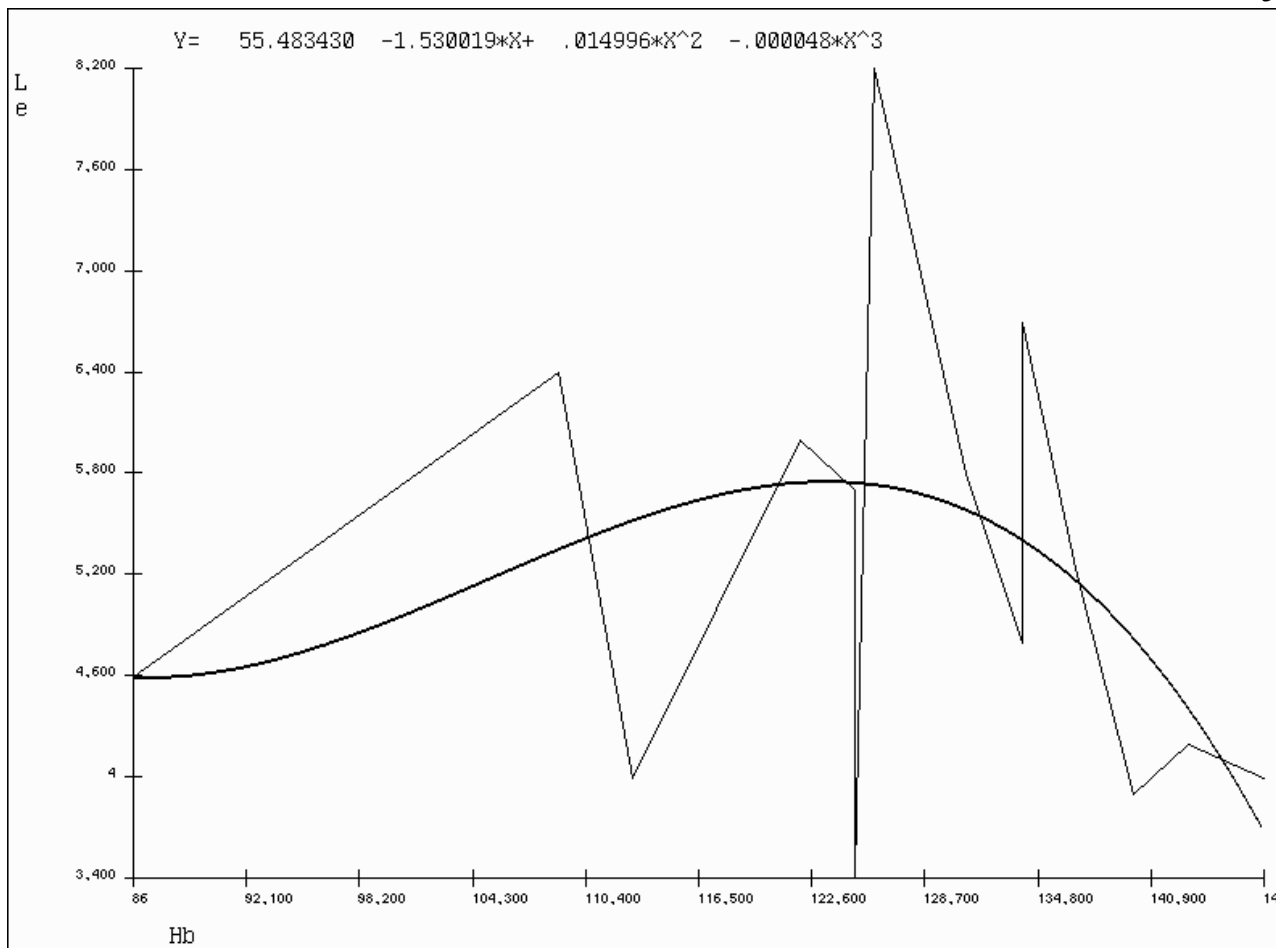


Рис. 4.11. График уравнения регрессии, показывающий, хоть и по небольшой выборке практически полное отсутствие зависимости между лейкоцитами и гемоглобином для детей 12-17 лет, **больных cancer-4**, различных локализаций. Исходные данные любезно предоставлены онкологом к.м.н.

А.Ф.Клишковой (<http://medicum.nnov.ru/nmj/2002/3/05.php> и др.)

На этих двух графиках мы попытались показать по данным, имеющимся в разных выборках, насколько при грубых патологиях пропадает “абсолютный” иммунитет. К сожалению, выборка для 11 графика небольшая, но авторы [2] обрабатывали 2 подобных выборки (120 человек, в основном по взрослым) и утверждают, что и по прочим параметрам у больных многомерной зависимости не наблюдается (<http://eco-staff.chat.ru/norm.htm>). Этим мы хотим заинтересовать также и врачей-онкологов, которые зачастую с общим анализом крови делают и множество специальных анализов, но опять же не используют статистические методы, определяя “норму на глазок”.

Возможные причины сбоя “абсолютного” иммунитета

Как мы уже сказали сбой, снижение «абсолютного» иммунитета, представляет одновременное снижение десятков параметров крови и лимфы в процентах и (или) снижение взаимодействия между этими параметрами. Назовем *несколько* возможных причин реального понижения иммунитета. Во-первых, тяжело перенесенная вирусная инфекция (грипп). У человека, перенесшего такую болезнь, на десятки лет может быть поражена кроветворная система (1я линия обороны), вплоть до того, что антигены могут попасть в красный костный

мозг, сам по себе ничем не защищенный и человек просто медленно гниет. Достаточно также одновременно отравиться сильнодействующим ядом. Приведем пример, который замалчивается. Дело 15-летней давности - отравление тысяч людей *инпритом* в Москве. Разумеется, статистика не проводилась, поэтому авторы [2,5] пользуются косвенными данными. Сразу, в течение дня у всех пораженных иммунитет снизился по всем показателям, появились псевдосимптомы, - у детей “фолликулярной ангины”, у взрослых – “гриппа”. “Болезнь” прошла через несколько дней. Однако люди стали очень часто болеть, в том числе и простудными заболеваниями. При этом выявилось 2 группы. Одна – наибольшая характеризует людей которые в конце концов, через год или даже десять лет умерли от рассеянного склероза, рака. Меньшая же часть, у которой первичный иммунитет был “прочнее” сразу стали аллергиками на огромное количество “антигенов”, до этого не имея аллергии (кожные дерматиты, бронхиальная астма и пр.). Для нас этот пример интересен тем, что и первый и второй процесс снижения параметров 1-2 группы (1-2 фактора, см. выше) или повышения 3 группы может длиться все 15 лет и более. Помимо одновременного отравления, мы сталкиваемся с систематическими хроническими отравлениями (авторы [2,5] непосредственно участвовали в серии экологических разнородных съемок в локальных районах СНГ), вроде попадания в организм через воздух и воду таких веществ, как например, предельные углеводороды (суммарно, ибо раздельно они не присутствуют), фенол (“карболка”), ароматические углеводороды (бензол), формальдегид (муравьиная кислота). Мы не будем приводить длинный список, остановимся лишь на тех, что сами [5] исследовали. Источниками приведенных веществ могут быть как аэродромы, нефтепроводы и заводы, так и ДВП-ДСП – плиты (мебель) и – иногда – стены домов. Народ выбрасывает бабушкины шкафы и сундуки, покупая новенькую фенольную мебель, которая со временем эманерирует все больше и больше (фенол, ацетон и пр., данные НПО Союз, Люберцы). Нас это интересует потому, что длительное вдыхание (1-2 года) этих веществ также приводит к падению “абсолютного” иммунитета, навсегда, с последствиями, аналогичными вышесказанным. И, наконец, суммарное воздействие большого количества металлов, в первую очередь металлов первого класса опасности (мышьяк, ртуть и т.д.) также приводит к понижению иммунитета, но не столь плачевно. Мы специально говорили выше, что дети конкретного мегаполиса представляют собой **отдельную генеральную совокупность**, в связи со *специфичностью* комплекса источников загрязнения.

ЧТО ДЕЛАТЬ

Рассматривая вышеприведенные тезисы, мы приходим к выводу о сверхкомплексом лекарстве не для борьбы с определенным антигеном, а для повышения иммунитета. Немного помечтаем. Лекарство будущего будет представлять из себя подкожную инъекцию, включающую в себя большой набор лимфокинов и *иных веществ*, в гомеопатических дозах, совместно генерирующие весь комплекс реакций организма (1-2 группы) для борьбы с тем или иным антигеном (включая даже собственные измененные клетки). Уже сейчас вместо комплекса антибиотиков постепенно применяют комплекс *бактериофагов* (например поливалентный пиобактериофаг). Возможно, будут отдельные серии от старости (значительное улучшение качества жизни, при незначительном продлении возраста) и от грубых патологий, правда применять его придется систематически, без перерыва. В случае перенесенных тяжелых инфекций, как профилактическое средство оно будет также разово применяться. Помимо этого будут применяться комплекс вакцин и сывороток, детям до года (ибо, как мы показали, в это время и возможно наилучший иммунный ответ (и создание “банка иммунной памяти”) за счет высокого запаса иммунитета. Сейчас весьма эффективное средство для поднятия специфического и неспецифического иммунитета детей (от лечения ангины до рака кожи), - криодеструкция различных модификаций (аппарат Ледок-2 <http://www.medfirms.ru/firm55915.html>) вот уже 20 лет находится в плачевном состоянии в РФ.

Вернемся к сегодняшнему дню. Надеемся, мы показали, особенно практикующим врачам (хирургам и терапевтам), что просто комплексная поддержка иммунной системы целиком (могут быть рекомендованы любые препараты, повышающие неспецифическую резистентность: жень-шень, элеутерококк, витаминные комплексы, набор разных солей, вобензин и др.) значительно уменьшает возможность побочных эффектов после операций и ускоряет выздоровление всего организма. Но не по принципу – *неплохо бы дополнительно* а по принципу *совершенно необходимо для выздоровления*.

ВЫВОДЫ

Таким образом, новорожденные дети рождаются с первичным индивидуальным запасом врожденного (неспецифического) иммунитета, который в нашей трактовке можно выразить **численно** от 1. до 0.или–1. Созревание иммунной системы происходит у ребенка до 6-12 лет. Причем выделяют так называемые «критические периоды» созревания иммунной системы. Когда ребенок особенно уязвим к воздействию средовых факторов. По мере развития, лет до 18, врожденный иммунитет снижается, начинаются нарушения в иммунной системе, причем все это происходит нелинейно. Предварительно выявлено 2 фактора, коррелирующие между собой, которые мы объясняем активностью первичных и вторичных лимфоидных органов (у

первичных активность с возрастом уменьшается), поддерживающих определенные параметры крови в *норме* у здоровых детей, и увеличивающих их концентрации при наличии болезни. Возможно, у детей с грубыми патологиями этих факторов (ассоциаций) нет, или они “не работают”. Выяснено, что как таковых *клеточного* и *гуморального* иммунитета нет. Имеется более сложные взаимодействия серии клеток, цитокинов и пр.

Нами разработана упрощенная формула оценки иммунитета (“**абсолютного иммунитета**”), позволяющая оценить состояние иммунитета на момент обследования. Врачи, имеющие такие же выборки как у нас (по признакам) могут использовать также формулу множественной пошаговой регрессии из нашего либо любого другого статпакета.

Исследование показало, что при снижении **абсолютного иммунитета** даже на небольшое время, существующие в организме микробы и вирусы могут принести *всему организму* большой вред.

Разгадать причины многомерной зависимости как астмы так и иных заболеваний детей помогает корректное статистическое исследование. Такие исследования, в том числе статистические должны проводиться на уровне Государства. Причем затраты на исследования могут быть и незначительны. Статистика, при правильной ее интерпретации врачами и биологами сама ставит определенные, приоритетные вопросы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бутирська І.Б. Оцінка стану здоров'я учнів молодшого і середнього шкільного віку, що проживають у регіонах з різним екологічним навантаженням (на прикладі автономної республіки Крим)// Науковий вісник Ужгородського університету,серія «Медицина».-2001.- вип.15.-С.168-171.
2. Виксман М.Е., Маянский А.Н. Применение реакции восстановления нитросинего тетразолия для оценки функционального состояния нейтрофилов человека // Казан.мед.ж.- 1977.- №5.- С.99-100.
3. Гнатейко О.З., Лук'яненко Н.С. Єкогенетичні аспекти патології людини, спричиненої впливом шкідливих факторів зовнішнього середовища// Здоровье ребенка.- 2007.-№6(9).- С.82-87.
4. Гриневич Ю.А., Алферов А.И. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных// Лаб.дело.- 1981.- №8.- С.493-496.
5. Зербино Д.Д. Екологічна патологія: концепція первинної профілактики //Мистецтво лікування.- 2010.-№1.-С.80-84.
6. Инструкция по применению набора реагентов Ig E - ИФА - БЕСТ - стрип.- ЗАО "Вектор-Бест", Новосибирская область, п. Кольцово, 1999.
7. Кобец Т.В., Стафеев С.К., Танага В.А. Оценка влияния вредных факторов среды на развитие бронхиальной астмы у детей и подростков с помощью статистических методов в ГИС-технологиях / Новые технологии в педиатрии и детской хирургии: матер. республ. науч.-практ. конф. // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: Труды Крымского Государственного Медицинского Университета им. С.И. Георгиевского.-Симферополь,-2010.-Т.146,Ч.VII.-С.65-71
8. Кобец Т.В , Стафеев С.К., Филатова Л.М. „Абсолютный” статистический иммунитет// Вестник физиот.и и курорт.-2006.-№2.- С.139-146
9. Кобец Т.В., Стафеев С.К., Танага В.А. Оценка влияния вредных факторов среды на развитие бронхиальной астмы у детей и подростков с помощью статистических методов в ГИС-технологиях// Труды Двенадцатой Международной научной конференции г. Москва, 22-23 апреля 2011г. РосНОУ- Москва.- 2011.-С.521-530.

- 9а. Кобец Т.В., Танага В.А. ГИС-технологии в оценке влияния аэрополлютантов на развитие бронхиальной астмы у детей// Запорожский Медицинский Журнал.-Запорожский Государственный Медицинский Университет. -2011.-Том 13, №2.-С.132
10. Effects of air pollution on children's health and development. A review of the evidence / World health organization/ European centre for environment and health Bonn office. E86575. -2005.- 191 p.
11. Нагорна Н.В., Дубова Г.В. Екологія та алергічна патологія у дітей. Медико-соціальні аспекти// Алергія у дитини.-2009.- №1(7).-С.30-31.
12. Стафеев С.К. Обоснование сети экологической (геохимической) съемки по вторичным ореолам рассеяния (упрощенный фрагмент) на примере Восточного Казахстана. Рацпредложение 143 от 27.02.89 <http://eco-staff.chat.ru/hg.htm>
13. Стафеев С.К. Эколого-геохимическая карта Москвы (векторный **вариант**) с небольшими пояснениями <http://kartap3.narod.ru/temp/eco.jpg> Создана в 2006г по компилятивным данным медико- экологической съемки (89-93гг.) в ГИС- лаборатории ВИЭМС
14. <http://www.dataplus.ru/Arcrev/Readers.htm>
15. Современные технологии очистки воздуха в свете постановления правительства РФ 12.06.2003. Приказ №344.-8с.
16. Филатова Л.М., Стафеев С.К. Краткое описание пакета прикладных статистических программ StaffStat 89-94гг, <http://statdos.narod.ru/>
17. Janssen N.A., Brunekreef B., van Vliet P. et al. The relationship between air pollution from heavy traffic and allergic sensitization, bronchial hyperresponsiveness, and respiratory symptoms in Dutch schoolchildren// Environ Health Perspect.-2003.-Vol.111.-P.1512-1518.
18. Mancini G., Carbonara A.O., Heremana J.F. Immunochemical quantita of antigene by einyle radial immunodiffusion //Immunochemistry.- 1965.-vol.2.-P.235-254.
19. 256. Nicolai T., Corr D., Weiland S.K. et al. Urban traffic and pollutant exposure related to respiratory outcomes and atopy in a large sample of children// Eur Respir j.-2003.-Vol.21.-P.956-963.

20. Jordan Abbott., Chris Cleveland., Summer Monforte. Respiratory health effects of air pollution: Update on biomass smoke and traffic pollution // J Allergy clin immunol.-2012.-volume 129.-№ 1.-P.12-13.

21. Кобец Т.В., Стафеев С.К., Хишам Исмаил. Применение Р-факторного анализа в прогнозировании развития и осложненного течения бронхиальной астмы у детей Вестник физиот.и и курорт.-2004.- Научно –прак. конф. «Новые технологии в диагностике, лечении и профилактике заболеваний органов дыхания»- Тез. докл.-С.114

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кобец Т.В.

Зав. кафедрой пропедевтики педиатрии, ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», профессор

Стафеев С.К.

Научный сотрудник ВИЭМС, г. Москва

Танага В.А.

Ассистент кафедры пропедевтики педиатрии, ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», к.м.н.



Люблю КНИГИ
ljubljuknigi.ru

yes i want morebooks!

Покупайте Ваши книги быстро и без посредников он-лайн - в одном из самых быстрорастущих книжных он-лайн магазинов!

Мы используем экологически безопасную технологию "Печать-на-Заказ".

Покупайте Ваши книги на
www.ljubljuknigi.ru

Buy your books fast and straightforward online - at one of the world's fastest growing online book stores! Environmentally sound due to Print-on-Demand technologies.

Buy your books online at
www.get-morebooks.com

OmniScriptum Marketing DEU GmbH
Heinrich-Böcking-Str. 6-8
D - 66121 Saarbrücken
Telefax: +49 681 93 81 567-9

info@omniscrptum.de
www.omniscrptum.de

OMNIScriptum

