

*На правах рукописи*

**ЛЮТЕНКО Игорь Владимирович**

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ,  
ОЦЕНКИ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ  
ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА У ДЕТЕЙ НА ОСНОВЕ  
МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ И  
БИОИНФОРМАЦИОННОГО АНАЛИЗА**

Специальность: 03.01.09 – Математическая биология, биоинформатика  
(медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Курск – 2013

Работа выполнена в ФГБОУ ВПО «Юго-Западный государственный университет» на кафедре биомедицинской инженерии

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
**Шульга Леонид Васильевич**

**Официальные оппоненты:** **Субботина Татьяна Игоревна,**  
доктор медицинских наук, профессор,  
ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», заведующая кафедрой  
медико-биологических дисциплин

**Кислюк Галина Ивановна,**  
кандидат медицинских наук, доцент,  
ФГБОУ ВПО «Курский государственный  
медицинский университет», доцент кафедры  
педиатрии ФПО

**Ведущая организация:** ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный  
национальный исследовательский университет», г. Белгород

Защита состоится «14 » марта 2014 г. в 15.00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.105.08 при ФГБОУ ВПО «Юго-Западный государственный университет» по адресу: 305040, г. Курск, ул. 50 лет Октября, 94, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВПО «Юго-Западный государственный университет» по адресу: 305040, г. Курск, ул. 50 лет Октября, 94 и на сайте <http://www.swsu.ru/ds>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2014г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 212.105.08  
доктор медицинских наук, профессор

Снопков В.Н.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Интерес к проблеме хронического тонзиллита определяется высокой распространённостью заболевания, преимущественным возникновением в детском, подростковом и молодом возрасте, а также тем, что по данным Всемирной организации здравоохранения, более 100 соматических заболеваний иммунопатологического профиля с ведущим инфекционнозависимым токсико-аллергическим механизмом сопряжены с хроническим тонзиллитом (Бродовская О.Б. и др., 2004; Дюков Л.А. и др., 2009; Чистякова В.Р., 2012; Русанова Е.В. и др., 2013; Wessels M.R., 2011; Thakur J.S. et al, 2013).

Во всем мире хронический тонзиллит является самой распространённой патологией, успешно переступившей рубеж XXI века, и по-прежнему составляющей одну из основных проблем не только оториноларингологии, но и многих других клинических дисциплин (Чистик Т., 2013; Thakur J.S. et al, 2013). Хронический тонзиллит занимает лидирующую позицию в структуре ЛОР-заболеваний и особенно у детей и лиц молодого возраста (Чистякова В.Р., 2012). Стрептококковый тонзиллофарингит в США в большинстве случаев встречается среди детей от 5 до 15 лет, а экономические расходы от данного заболевания у детей США оцениваются в сумме от 224 до 539 миллионов долларов в год со значительной частью расходов на оплату пособий родителям из-за отсутствия на работе (Wessels M.R., 2011).

Распространённость хронического тонзиллита среди детей Российской Федерации, по данным ежегодного мониторинга, колеблется от 15,0 до 19,4 больных хроническим тонзиллитом на 1000 осмотренных детей (Белов В.А. и др., 2013). Многофакторность причин и различные варианты ответа организма на их воздействие определяют многообразие клинических проявлений хронического тонзиллита у детей. Однако при постановке диагноза хронического тонзиллита у детей, как правило, учитывают только локальные проявления заболевания (Белов В.А., 2013). Клиническая диагностика хронического тонзиллита для выбора тактики лечения, прогноза дальнейшего течения заболевания и выработки соответствующих профилактических рекомендаций в отношении больного является недостаточной, что приводит к необходимости изыскания и разработки дополнительных методов обследования пациентов с признаками хронического тонзиллита (Дюков Л.А. и др., 2009). Трудности диагностики хронического тонзиллита диктуют потребность широкого использования лабораторных методов (Мальцева Г.С. и др., 2010). Проводимые диагностические мероприятия у детей с хроническим тонзиллитом выполняются без численной оценки проявлений данной патологии. Не осуществляется прогнозирование болезни и нуждается в оптимизации лечебно-диагностический алгоритм (Чистякова В.Р., 2012).

Учитывая то, что нёбные миндалины выполняют важные функции в иммунной системе человеческого организма, первостепенной задачей считается органосохраняющая, консервативная тактика в лечении хронического тонзиллита (Белов В.А. и др., 2009). Вместе с тем существующие консервативные ме-

тоды лечения хронического тонзиллита у детей не всегда эффективны и не являются панацеей в терапии данной патологии: отмечаются рецидивы заболевания, развитие местных и общих осложнений (Забиров Р.А., Султанова Н.В., 2011). Медикаментозное лечение требует дальнейшего улучшения посредством внедрения новых схем, лекарственных средств, адекватных критериев его анализа и математического аппарата.

Исследование проведено в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВПО «Юго-Западный государственный университет» в рамках научного направления «Моделирование биологических и медицинских процессов на основе информационных технологий».

**Целью работы** является совершенствование диагностики и оценки лечения хронического тонзиллита у детей на основе математического моделирования, прогнозирования и биоинформационного анализа.

Для достижения цели исследования необходимо решить следующие **задачи**:

1. Определить показатели сдвига и дезинтеграции макроскопических изменений, общего анализа крови, электрического сопротивления биологически активных точек, системного и местного иммунитета в периоде обострения хронического тонзиллита у детей.
2. Провести кластеризацию клинико-лабораторных параметров и разработать математические модели диагностики и прогнозирования хронического тонзиллита среди детей.
3. Осуществить анализ эффективности консервативной терапии хронического тонзиллита в детском возрасте с помощью численных критериев.
4. Разработать сетевые модели оценки результативности медикаментозного лечения хронического тонзиллита у детей.

#### **Научная новизна результатов диссертации.**

В исследовании получены следующие результаты, характеризующиеся научной новизной:

- информативные признаки хронического тонзиллита у детей, отличающиеся оценкой параметров дезинтеграции, сдвига и кластерным методом субъективных, макроскопических симптомов, показателей периферической крови, местного и системного иммунитета, улучшающие диагностику искомой патологии;
- математические модели для диагностики и прогнозирования хронического тонзиллита среди детей, представленные дискомфортом в горле, наличием гнойных пробок и жидкого гноя в мокроте, болезненным глотанием, гиперплазией небных миндалин, симптомами Зака и Гизе, относительным содержанием эозинофилов, сегментоядерных нейтрофилов и СОЭ крови;
- модели диагностики хронического тонзиллита в детском возрасте, отличающиеся использованием показателей дезинтеграции и сдвига электрического сопротивления в акупунктурных точках меридиана толстой кишки, позволяющие учитывать основные проявления заболевания, осложнения и сопутствующую патологию;

- алгоритм оценки патологических изменений при диагностике хронического тонзиллита у детей, отличающийся выделением информативных симптомов посредством кластерного анализа, что позволяет рациональнее осуществлять диагностический процесс;

- сетевые модели анализа эффективности медикаментозной терапии при хроническом тонзиллите у детей, отличающиеся исследованием параметров сдвига, дезинтеграции и количественной оценкой выраженности болезненного глотания, дискомфорта в горле, наличия гнойных пробок и жидкого гноя в мокроте, гиперплазии нёбных миндалин, симптомов Зака и Гизе, жидкого гноя в лакунах нёбных миндалин, иммуноглобулинов Е и G в сыворотке крови, секретного иммуноглобулина А и лизоцима в слюне, обеспечивающие рациональность лечебной тактики.

### **Научно-практическое значение работы.**

Разработанные математические модели, алгоритм и выявленные информативные субъективные и объективные симптомы позволяют рациональнее выполнять диагностику, лечение и прогнозирование хронического тонзиллита у детей.

Практическое значение для совершенствования лечебно-диагностического процесса имеют установленные кластеры возбудителей, жалоб, макроскопических симптомов, показателей крови при хроническом тонзиллите среди детей. Проведена формализация лингвистических признаков макроскопического обследования и осуществлена их количественная оценка, что объективизирует диагностику и лечение данной патологии.

Анализ эффективности консервативной терапии хронического тонзиллита у детей посредством расчёта параметров сдвига и дезинтеграции показателей клинических, лабораторных и инструментальных исследований свидетельствует об адекватности указанных математических критериев для решения подобных задач.

### **Внедрение результатов работы.**

Результаты исследования внедрены в МУЗ «Детская поликлиника №4 г. Белгорода», МУЗ «Городская больница №2 г. Белгорода», в учебный процесс ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» при подготовке студентов лечебного факультета на кафедре медико-биологических дисциплин, ФГБОУ ВПО «Юго-Западный государственный университет» при обучении студентов по специальности «Медицинская кибернетика».

### **Апробация материалов исследования.**

Основные положения диссертационной работы доложены на: юбилейной научно-практической конференции, посвящённой 40-летию образования детской хирургической службы Белгородской области (Белгород, 2009г.), научно-практической конференции «Достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения» (Белгород, 2011г.), научно-практической конференции с международным участием «Вопросы медицинского обеспечения детей и подростков в образовательных учреждении».

ях»(Белгород, 2013г.), международной научно-практической конференции «Интегративные процессы в медицине и образовании – 2013» (Москва, 2013г.).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 3 - в рецензируемых научных журналах и изданиях.

### **Структура и объем диссертации.**

Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 170 наименований, в том числе 57 иностранных источников, приложения. Работа изложена на 138 страницах машинописного текста, иллюстрирована 38 таблицами и 10 рисунками.

### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Определение показателей сдвига, дезинтеграции и кластерный метод обеспечивают выделение информативных симптомов хронического тонзиллита у детей.
2. Математические модели диагностики и прогнозирования хронического тонзиллита у детей способствуют совершенствованию решения этих задач.
3. Сетевые модели анализа эффективности медикаментозной терапии, параметры сдвига и дезинтеграции патологических изменений рационализируют ведение пациентов с хроническим тонзиллитом.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Во введении** определены актуальность, цель и задачи исследования, научная новизна и научно-практическое значение диссертации, сведения об апробации, внедрении результатов, публикациях и основные положения, выносимые на защиту.

**В первой главе** содержатся результаты исследований, посвящённых распространённости, диагностике и лечению хронического тонзиллита в детском возрасте. Отмечается отсутствие публикаций, в которых выявление и консервативная терапия хронического тонзиллита осуществляются с учётом численных критериев и методов многомерной математической статистики. Показаны нерешённые аспекты и обоснована актуальность данной проблемы.

**Вторая глава** отражает основные методы математической обработки регистрируемых признаков и сведения об объекте исследования.

При диагностике и лечении хронического тонзиллита у детей изучены возбудители, жалобы, макроскопические симптомы, показатели общего анализа крови, электрическое сопротивление в акупунктурных точках меридиана толстой кишки, параметры местного и системного иммунитета. Исследования проводились в Белгородской областной детской больнице в 2009-2012гг. у 135 детей с хроническим тонзиллитом (основная группа) и 107 здоровых детей (контрольная группа). Микроорганизмы и вирусы идентифицировались с помощью тест-систем фирмы LACHEMA (Чехия). Электрическое сопротивление измерялось аппаратом «ЭЛЛАДА-07». Количество секреторного Ig A, лактоферрина и

лизоцима в слюне проводилось соответственно иммуноферментным анализом и турбидиметрическим методом. Содержание в сыворотке крови иммуноглобулинов изучалось методом радиальной иммунодиффузии.

При математической обработке данных рассчитывались показатели сдвига, дезинтеграции, средние и относительные величины, применялся кластерный и регрессионный анализ. Обработка информации выполнялась на ЭВМ с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Оценка достоверности различий проводилась по критерию Т-Уайта.

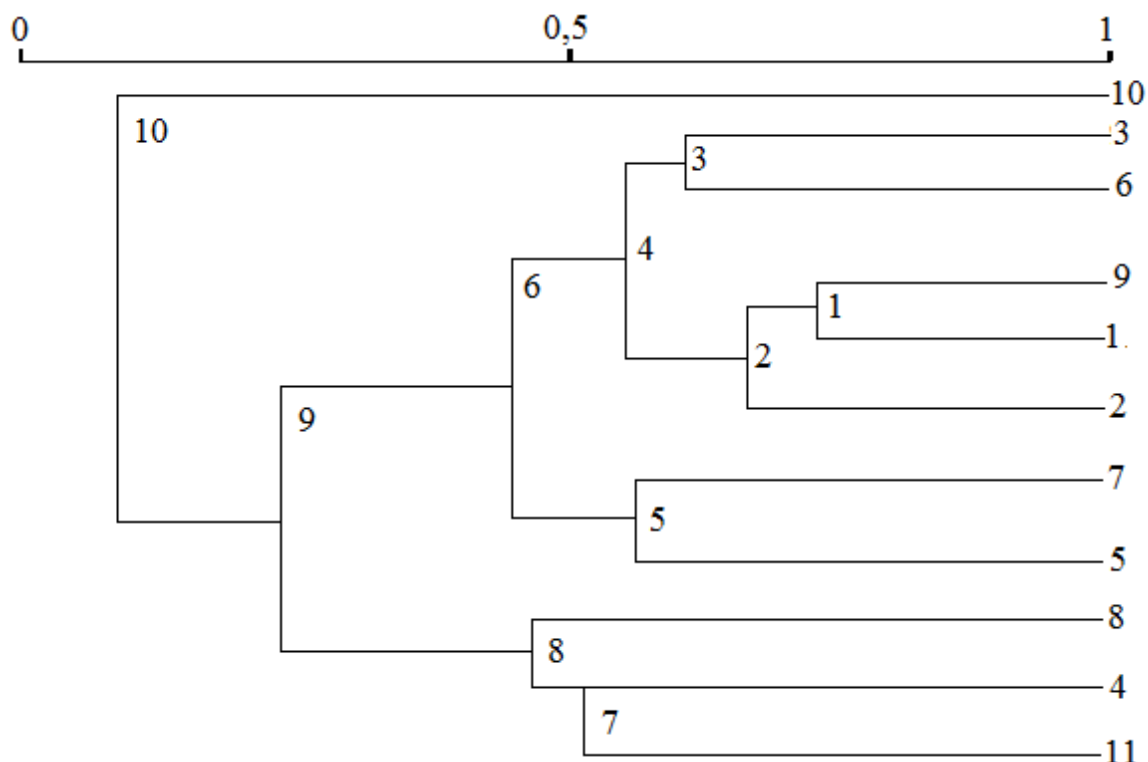
При проведении консервативной терапии хронического тонзиллита у детей применялась схема лечения, включающая антибактериальное средство (флемоклав солютаб), иммуномодулятор (имудон), местный антисептик (тантум верде), фитопрепарат (элекасол) и противовирусное средство (кипферон или ингавирин 30).

Учитывая, что при анализе результативности консервативной терапии хронического тонзиллита у детей осуществляется несколько параллельных клинических, лабораторных и инструментальных исследований, математическое моделирование изучения эффективности выполненного лечения проводилось на основе сетевых моделей Петри.

**В третьей главе** проведены определение показателей сдвига, дезинтеграции, средних и относительных величин клинико-лабораторных и инструментальных исследований, их кластеризация и разработка математических моделей для диагностики и прогнозирования хронического тонзиллита у детей.

У больных хроническим тонзиллитом при посеве со слизистой оболочки нёбных миндалин установлено доминирование стафилококков, а среди здоровых детей – стрептококков. В основной группе достоверно чаще выделяются представители рода *Aerococcus*, *Moraxella*, *Neisseria*, *Escherichia coli*, *Adenovirus*, *Respiratio-sinsitiale virus*. При выделении информативных возбудителей хронического тонзиллита у детей кластерным методом выявлено, что в наиболее тесной интеграции находятся представители стафилококков и аденовирусов, формирующие 1-ый кластер. Второй кластер представлен объединением респираторно-синцитиальных вирусов с аденовирусами и стафилококками. Поэтому можно утверждать на основании результатов кластерного анализа о ведущей роли стафилококков, аденовирусов и респираторно-синцитиальных вирусов в развитии хронического тонзиллита. Важным является и 3-ий кластер, в состав которого входят аэрококки и стрептококки, формирующие совместно с предыдущей группой возбудителей 4-ый кластер.

Для диагностики хронического тонзиллита у детей проведен анализ жалоб пациентов, свидетельствующий о высокой распространённости дискомфорта в горле ( $94,3 \pm 2,0\%$ ), болезненного глотания ( $91,8 \pm 2,4\%$ ), наличия гнойных пробок и жидкого гноя в мокроте ( $80,7 \pm 3,4\%$ ) ( $P < 0,001$ ). Группировка рассмотренных жалоб кластерным методом выявила тесную интеграцию дискомфорта в горле с болезненным глотанием (рис. 1).



**Рис. 1.** Дендрограмма субъективных симптомов у пациентов с хроническим тонзиллитом

На рис. 1 представлены: 1 – дискомфорт в горле, 2 – наличие гнойных пробок и жидкого гноя при отхаркивании в мокроте, 3 – неприятный запах изо рта, 4 – боль в сердце, 5 – кашель, 6 – снижение аппетита, 7 – потливость повышенная, 8 – общая слабость, вялость, 9 – болезненное глотание, 10 – нарушение сна, 11 – затруднение дыхания.

Учитывая наиболее информативные жалобы пациентов с хроническим тонзиллитом, с помощью регрессионного анализа построена математическая модель для прогнозирования данной патологии:

$$y_1 = 15,287 - 4,326x_1 + 234,201x_2 - 136,158x_9, \text{ где}$$

$y_1$  – вероятность хронического тонзиллита,

$x_1$  – дискомфорт в горле,

$x_2$  – наличие гнойных пробок и жидкого гноя в мокроте,

$x_9$  – болезненное глотание.

Модель адекватна по критерию Фишера ( $F=57,2$ ;  $P<0,001$ ).

При макроскопическом обследовании пациентов с хроническим тонзиллитом выявлены практически у всех детей спаянность небных миндалин с дужками, симптом Зака, симптом Гизе, гиперплазия небных миндалин. Количественная оценка степени выраженности макроскопических изменений небных миндалин показывает, что максимальное среднее значение среди данных патологических изменений, выраженных в баллах, свойственно гиперплазии небных миндалин ( $2,7 \pm 0,1$  балла). Несколько ниже, но высокую величину, имеют сим-



птом Гизе ( $2,5 \pm 0,2$  балла), симптом Зака ( $2,4 \pm 0,1$  балла), валикообразное утолщение краёв передних и задних дужек миндалин ( $2,4 \pm 0,2$  балла), спаянность нёбных миндалин с дужками ( $2,3 \pm 0,3$  балла).

Расчёт параметров сдвига степени выраженности изменений в нёбных миндалинах по отношению к контрольной группе свидетельствует о максимальной величине данного показателя для гиперплазии нёбных миндалин (табл. 1).

**Таблица 6**

**Показатели сдвига степени выраженности патологических изменений в нёбных миндалинах при макроскопическом обследовании (в %) по отношению к контрольной группе**

Макроскопические признаки	Величина сдвига	Ранговое место
Гиперплазия нёбных миндалин	+1350,0	1
Увеличение диаметра устья лакун нёбных миндалин	+900,0	5
Спаянность нёбных миндалин с дужками	+766,7	7
Валикообразное утолщение краёв передних и задних дужек	+800,0	6
Казеозно – гнойные пробки в лакунах миндалин	+800,0	6
Жидкий гной в лакунах нёбных миндалин	+1000,0	4
Склероз нёбных миндалин	+500,0	8
Симптом Зака	+1200,0	3
Симптом Гизе	+1250,0	2
Сумма сдвига	+8566,7	-

Определение показателей дезинтеграции для макроскопических симптомов хронического тонзиллита у детей позволило выявить наибольшую величину для гиперплазии нёбных миндалин (21,5), что указывает на ведущее диагностическое значение. Далее в порядке убывания величин дезинтеграции следуют симптомы Зака (19,7) и Гизе (17,4). Низкое значение данного параметра свойственно такому симптому как валикообразное утолщение краёв передних и задних дужек (5,6).

Метод кластерного анализа классифицировал все рассматриваемые при хроническом тонзиллите у детей макроскопические симптомы в несколько однородных диагностических групп с различным уровнем интеграции. Сокращение признакового пространства макроскопических симптомов данным методом выделило прежде всего в однородную группу гиперплазию нёбных миндалин, симптом Зака (1-ый кластер) и симптом Гизе (2-ой кластер). Названные симптомы при формировании соответствующих кластеров имеют высокую степень интеграции. Третий кластер образован валикообразным утолщением краёв передних и задних дужек. По выделенным различными математическими приемами наиболее информативным макроскопическим симптомам получено уравнение множественной регрессии:

$$y_2 = 1,854 + 4,768x_1 - 1,354x_8 + 2,504x_9, \text{ где}$$

$y_2$  – хронический тонзиллит у детей,

$x_1$  – гиперплазия нёбных миндалин,

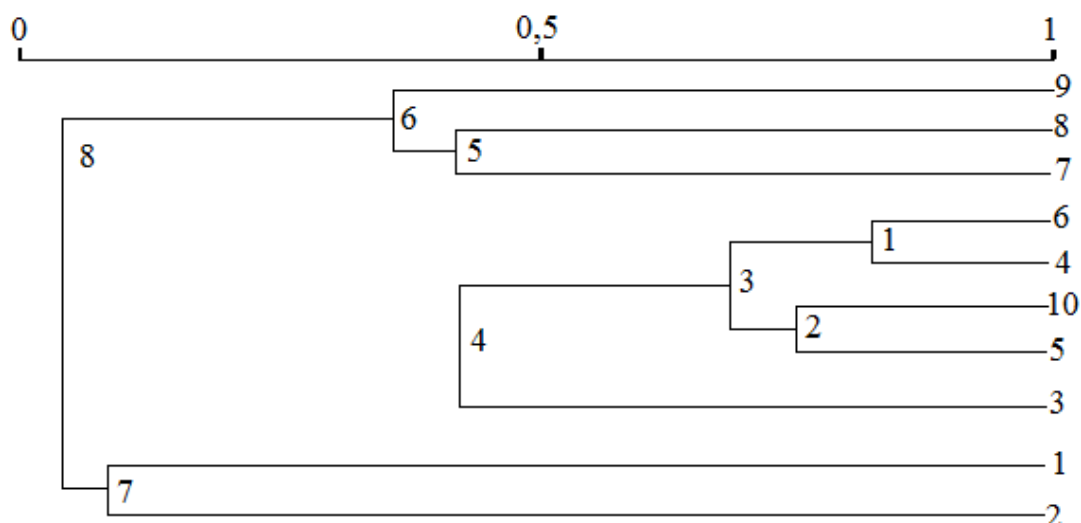
$x_8$  - симптом Зака,

$x_9$  - симптом Гизе.

Проверка математической модели по критерию Фишера ( $F=57,4$ ;  $P<0,001$ ) свидетельствует о её адекватности и возможности использования в диагностических целях при данном классе патологии.

Выполнение общего анализа периферической крови у больных хроническим тонзиллитом выявило достоверное увеличение абсолютного количества лейкоцитов ( $9,8 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$ ), относительного содержания сегментоядерных нейтрофилов ( $64,7 \pm 0,2\%$ ), палочкоядерных нейтрофилов ( $7,9 \pm 0,06\%$ ) ( $P<0,001$ ). Хронический воспалительный процесс в нёбных миндалинах при обострении заболевания приводит к значительному и репрезентативному повышению эозинофилов в периферической крови ( $14,3 \pm 0,2\%$ ). Одновременно происходит увеличение СОЭ крови ( $17,2 \pm 2,1$  мм/час). При анализе рассчитанных значений параметров сдвига показателей периферической крови отмечается максимальный сдвиг для эозинофилов с положительным знаком ( $+317,8$ ) и значительный для СОЭ ( $+202,4$ ). Показатели сдвига других форменных элементов крови намного ниже и наименьший отмечен для гемоглобина ( $-1,3$ ).

При математическом ранжировании позиции большинства показателей крови не изменились при вычислении показателей дезинтеграции. По-прежнему первое место занимает параметр дезинтеграции эозинофилов ( $19,8$ ). Менее подверженным изменению по параметру дезинтеграции оказались эритроциты ( $1,9$ ) и тромбоциты ( $0,3$ ). При кластерном анализе установлено, что наибольшее значение для диагностики хронического тонзиллита у детей имеют эозинофилы и сегментоядерные нейтрофилы, которые образуют 1-ый кластер (рис. 2).



**Рис. 2. Классификация показателей крови при хроническом тонзиллите у детей.**

На рис. 2 представлены: 1 - гемоглобин, 2 - эритроциты, 3 - лейкоциты, 4 - сегментоядерные нейтрофилы, 5 - палочкоядерные нейтрофилы, 6 - эозинофилы, 7 - лимфоциты, 8 - базофилы, 9 - тромбоциты, 10 - СОЭ.

Используя прикладной пакет статистических программ и включая последовательно названные выше показатели общего анализа крови разработано регрессионное уравнение:

$$y_3 = 2,478 + 0,008x_6 + 0,034x_4 - 0,243x_{10} + 0,178x_5, \text{ где}$$

$y_3$  - хронический тонзиллит у детей,

$x_6$  - эозинофилы,

$x_4$  - сегментоядерные нейтрофилы,

$x_{10}$  - СОЭ,

$x_5$  - палочкоядерные нейтрофилы периферической крови.

Использование других методов исследования для диагностики хронического тонзиллита, в том числе рефлексодиагностики, позволило установить изменение электрического сопротивления в биологически активных точках, сопряженных с данной патологией. При хроническом воспалительном процессе в небных миндалинах электрическое сопротивление значительно ( $P < 0,001$ ) превышает таковое у здоровых детей. Это касается пяти из семи изученных акупунктурных точек меридиана толстой кишки (GI). Расчет показателей сдвига электрического сопротивления выявил максимальное значение для точки пянь-ли (+529,1%). Достаточно высокую величину сдвига имеют две другие биологически активные точки - эр-цзянь (+420,4%) и ян-си(+377,9%).

Определение другого математического критерия для совершенствования диагностики хронического тонзиллита у детей - параметра дезинтеграции - выявило, что дезинтеграция наиболее характерна для акупунктурной точки эр-цзянь (15,8), занявшей первую ранговую позицию при математическом ранжировании всех точек. На втором и третьем местах соответственно находятся

биологически активные точки пянь-ли (13,4) и ян-си(12,6) с несущественным различием параметра дезинтеграции электрического сопротивления.

Математическая модель диагностики названного заболевания описывается аналитическим выражением:

$$y_4 = 2,148 + 0,003x_1 + 2,544x_2 + 0,185x_3, \text{ где}$$

$y_4$  - хронический тонзиллит у детей,

$x_1$  – электрическое сопротивление в точке пянь-ли,

$x_2$  - электрическое сопротивление в точке эр-цзянь,

$x_3$  - электрическое сопротивление в точке ян-си.

Проверка адекватности регрессионного уравнения по критерию Фишера ( $F=38,7$ ) указывает на её адекватность ( $P<0,01$ )

Модели диагностики хронического тонзиллита по биологически активным точкам разработаны отдельно для точек шан-ян( $GI_1$ ), эр-цзянь ( $GI_2$ ), сань-цзянь ( $GI_3$ ), хэ-гу ( $GI_4$ ) и ян-си ( $GI_5$ ), пянь-ли ( $GI_6$ ), вэнь-лю ( $GI_7$ ), а так же смежной точки – ся-лянь ( $GI_8$ ) меридиана толстой кишки. Построенные модели диагностики хронического тонзиллита у детей учитывают не только искомые ситуации, но и осложнения заболевания, сопутствующую патологию, что улучшает принятие решений по его выявлению и лечению.

Определение с диагностической целью содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови у детей с хроническим тонзиллитом выявило достоверное снижение по критерию Т-Уайта Ig A и Ig G. Вместе с тем в основной группе зарегистрировано значительное повышение уровня Ig E с достоверным различием к контрольной группе. Изменение Ig M являлось нерепрезентативным. Показатель сдвига для иммуноглобулинов класса E оказался наивысшим (+467,6%). Величины сдвига других параметров системного иммунитета невысокие – от -33,3 до +30,0%. Отмеченная закономерность сохраняется и при вычислении другого математического критерия – показателя дезинтеграции. Последний имеет максимальную величину для Ig E (31,8), превышавшую в несколько раз значения для Ig A и Ig M (2,0 и 1,2).

Показатели местного иммунитета в слюне у больных хроническим тонзиллитом характеризуются угнетением. Анализ произошедших изменений посредством математических критериев выявил, что показатель сдвига для лизоцима является самым значительным с отрицательным знаком (-400,0). Вторую позицию по величине сдвига занимает секреторный иммуноглобулин A (-280,7). По величине дезинтеграции у больных хроническим тонзиллитом на первой позиции находится лизоцим (25,7), на второй s IgA (16,2) и на третьей – лактоферрин (7,4). Следовательно, среди параметров местного иммунитета при диагностике хронического тонзиллита первостепенное значение принадлежит содержанию в слюне лизоцима и s IgA.

На основании выполненных исследований для совершенствования диагностики хронического тонзиллита у детей разработан алгоритм диагностики данного заболевания, учитывающий математическую оценку различных выявляемых симптомов (рис. 3). Данный алгоритм отличается использованием кластерного анализа, регрессионного метода, численной оценкой изменений

различных симптомов заболевания, что объективизирует диагностический процесс.



**Рис. 3. Алгоритм оценки патологических изменений при диагностике хронического тонзиллита (ХТ) у детей**

**Четвёртая глава** посвящена биоинформационному анализу эффективности медикаментозной терапии хронического тонзиллита у детей по количественным критериям.

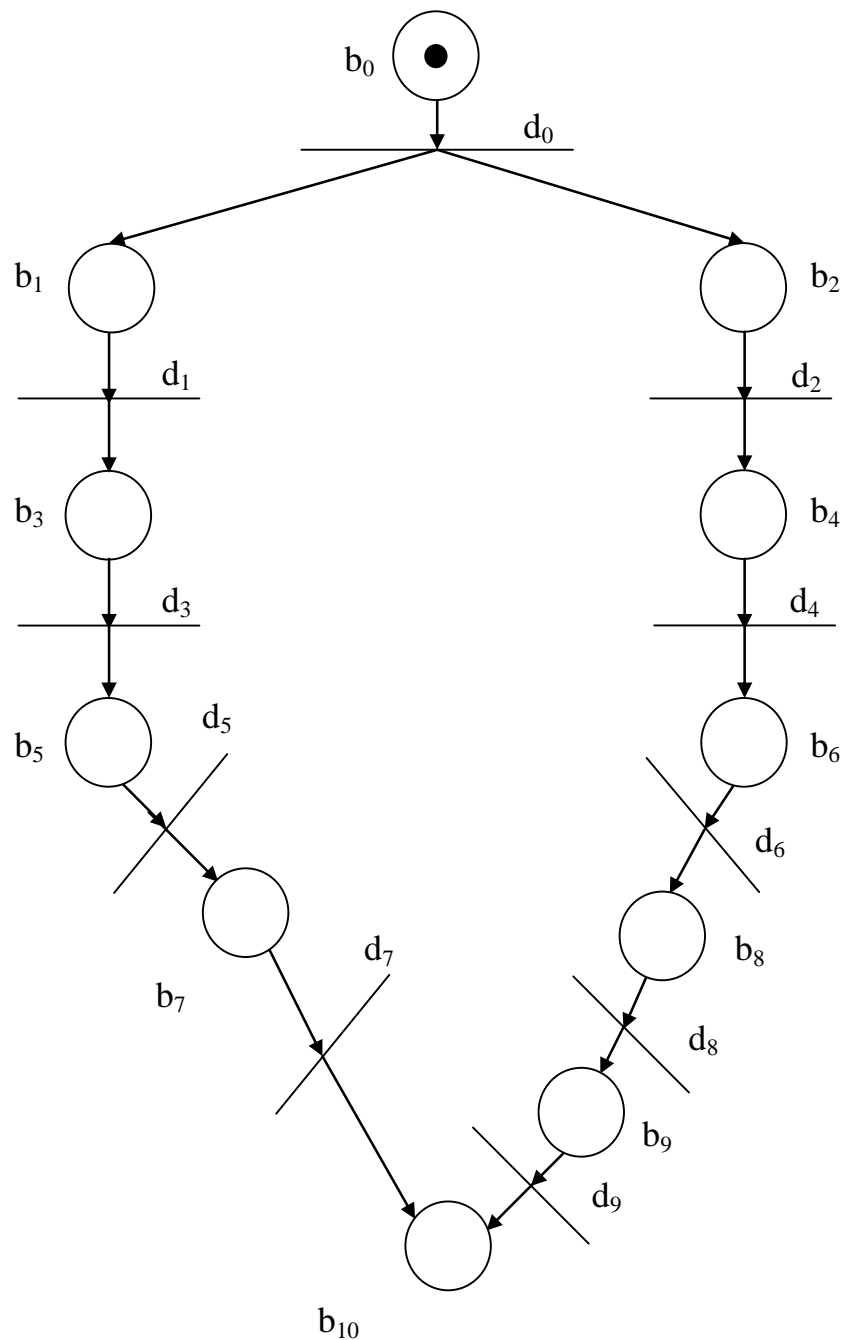
Микробиологическое и вирусологическое исследование слизистой оболочки нёбных миндалин после курсового лечения выявило достоверное снижение возбудителей. Купирование основных симптомов хронического тонзиллита произошло к моменту завершения терапии и они отмечались лишь в единичных случаях. Отмечено полное исчезновение жалоб на нарушение сна, затруднение дыхания. Только у незначительной части больных детей сохранились после проведенной консервативной терапии дискомфорт в горле ( $1,2 \pm 0,9\%$ ), боли в области сердца ( $0,9 \pm 0,8\%$ ), общая слабость и вялость ( $1,5 \pm 1,0\%$ ), болезненное глотание ( $0,9 \pm 0,8\%$ ).

Адекватность консервативной терапии хронического тонзиллита у детей подтверждается положительной динамикой частоты макроскопических изменений нёбных миндалин. Степень выраженности макроскопических симптомов в численном выражении многократно уменьшилась ( $P < 0,001$ ). Показатели сдвига имели регрессивную направленность. Общая сумма показателей сдвигов этих симптомов составила более – 10 000%, что указывает на позитивное воздействие проведенной терапии. Наиболее существенно уменьшились выраженность симптома Гизе ( $-2500,0\%$ ) и диаметра устья лакун нёбных миндалин у больных детей ( $-1800,0\%$ ). Позитивное влияние терапии определяется снижением в 9-11 раз показателей дезинтеграции гиперплазии нёбных миндалин, симптома Зака и симптома Гизе.

Принимая во внимание количественные критерии динамики субъективных и макроскопических симптомов разработана сетевая модель анализа эффективности медикаментозной терапии при хроническом тонзиллите у детей, априорно допускающая, что процесс оценки лечения есть совокупность параллельных действий (рис. 4).

Узлами в данной математической модели являются информативные жалобы пациентов и макроскопические симптомы. В качестве функциональных значений позиций рассматриваются:

- $b_0$  – начало анализа проведенной терапии,
- $b_1$  – оценка информативных жалоб,
- $b_2$  – оценка информативных макроскопических симптомов,
- $b_3$  – болезненное глотание,
- $b_4$  – гиперплазия нёбных миндалин,
- $b_5$  – дискомфорт в горле,
- $b_6$  – симптом Зака,
- $b_7$  – наличие гнойных пробок и жидкого гноя в мокроте,
- $b_8$  – симптом Гизе,
- $b_9$  – жидкий гной в лакунах нёбных миндалин,
- $b_{10}$  – оценка результативности терапии хронического тонзиллита у детей.



**Рис. 4. Сетевая модель анализа эффективности медикаментозной терапии при хроническом тонзиллите у детей**

Сетевая модель анализа эффективности медикаментозной терапии при хроническом тонзиллите у детей отличается исследованием параметров сдвига, дезинтеграции и численной оценкой выраженности болезненного глотания, дискомфорта в горле, наличия гнойных пробок и жидкого гноя в мокроте, гиперплазии нёбных миндалин и симптома Зака, симптома Гизе, жидкого гноя в лакунах нёбных миндалин, и обеспечивает рациональность лечебной тактики.

Математические критерии, характеризующие количественно произошедшие изменения со стороны крови, претерпели направленность и величину отклонений после окончания консервативной терапии. У больных

хроническим тонзиллитом общая величина сдвига составила к окончанию лечения – 721,4% против исходной +601,3%. При этом произошло максимальное снижение параметра сдвига для эозинофилов крови. Отмечено значительное снижение показателя дезинтеграции процентного содержания эозинофилов с 19,8 до 3,1, СОЭ – с 15,6 до 2,8 и относительных величин палочкоядерных нейтрофилов – с 8,1 до 1,7.

Математическая оценка проведенной консервативной терапии по среднеарифметическим величинам, критериям сдвига и дезинтеграции электрического сопротивления в биологически активных точках GI<sub>1</sub> - GI<sub>8</sub> показывает её позитивность. Достигнуто снижение электрического сопротивления практически во всех изученных акупунктурных точках (P<0,001). Изменение параметров сдвига показателей электрического сопротивления характеризуется значительной величиной в целом (-1554,7%) и максимальным сдвигом в точке пянь-ли (-484,1%). Общая сумма параметров дезинтеграции уменьшилась по сравнению с исходными с 63,6 до 46,6.

Исследование системного иммунитета под воздействием медикаментозного лечения показывает улучшение иммунограммы. Достоверно у больных детей возросло содержание в сыворотке крови Ig A, Ig G и снизилось содержание Ig E. Показатель сдвига Ig E составил – 387,7% и во многом определил итоговые значения. В максимальной степени уменьшился параметр дезинтеграции для Ig E с 31,8 до 5,7. Общая величина дезинтеграции иммуноглобулинов сыворотки крови снизилась значительно, что указывает на эффективность проведенной терапии.

Динамика параметров местного иммунитета характеризуется репрезентативным повышением лизоцима, лактоферрина и s IgA в слюне. Показатели сдвига имеют положительный знак и максимальны для изменения лизоцима. Результативность консервативной терапии подтверждается и параметрами дезинтеграции (табл. 2).

**Таблица 2**

**Величина дезинтеграции показателей местного иммунитета в слюне у пациентов детского возраста с хроническим тонзиллитом в процессе лечения**

Показатель иммунитета, единица измерения	Исходно	Завершение терапии
Лизоцим, мкг/л	25,7	4,2
Лактоферрин, нг/мл	7,4	3,3
sIg A, мг/л	16,2	4,8
Сумма	49,3	12,3



## **ВЫВОДЫ**

1. Однородными диагностическими группами, формирующих кластеры с высоким уровнем интеграции, при хроническом тонзиллите у детей являются: стафилококки, аденовирусы, респираторно-синцитиальные вирусы; дискомфорт в горле, болезненное глотание, наличие гнойных пробок и жидкого гноя в мокроте; гиперплазия нёбных миндалин, симптом Зака и симптом Гизе; эозинофилы, сегментоядерные нейтрофилы и СОЭ.

2. Параметры сдвига и дезинтеграции в период обострения хронического тонзиллита у детей имеют положительные и наивысшие значения для гиперплазии нёбных миндалин +1350,0% и 21,5; симптома Гизе +1250,0% и 17,4; симптома Зака +1200,0% и 19,7; жидкого гноя в лакунах нёбных миндалин +1000,0% и 17,1; эозинофилов +317,8% и 19,8; акупунктурных точек пянь-ли +529,1% и 13,4 и эр-цзянь +420,4% и 15,8%; иммуноглобулина Е в крови +467,6% и 31,8 и отрицательные величины – для лизоцима в слюне – 400,0% и 25,7.

3. Регрессионные модели для прогнозирования и диагностики хронического тонзиллита в детском возрасте, представленные информативными жалобами, макроскопическими симптомами, показателями крови и электрического сопротивления в акупунктурных точках являются адекватными и улучшают принятие искомых решений.

4. Модели диагностики по информативным акупунктурным точкам меридиана толстой кишки и алгоритм оценки патологических изменений при хроническом тонзиллите у детей способствуют рационализации и объективизации выявления данного заболевания, сопутствующей патологии за счёт определения отклонений и их количественного анализа.

5. Определение показателей сдвига и дезинтеграции макроскопических симптомов, клеточного состава крови, электрического сопротивления в сопряжённых с заболеванием акупунктурных точках меридиана толстой кишки, иммуноглобулинов на местном и системном уровнях позволяет адекватно проанализировать эффективность консервативной терапии хронического тонзиллита среди детей. Динамика математических критериев характеризуется соответственно сменой знака параметров сдвига и снижением дезинтеграции на 26,7% для электрического сопротивления в биологически активных точках меридиана толстой кишки с максимумом на 566,5% - для макроскопических симптомов.

6. Разработанные сетевые модели анализа результативности медикаментозного лечения при хроническом тонзиллите у детей обеспечивают рациональность оценки лечебной тактики.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При диагностике хронического тонзиллита у детей предлагается использовать алгоритм оценки патологических изменений, информативные кластеры, параметры сдвига и дезинтеграции симптомов заболевания.

2. Для прогнозирования и диагностики хронического тонзиллита в детском возрасте рекомендуются созданные математические и графические модели.
3. Анализ медикаментозного лечения хронического тонзиллита у детей следует выполнять посредством расчёта параметров сдвига и дезинтеграции регистрируемых субъективных и объективных симптомов.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Публикации в рецензируемых научных журналах и изданиях**

1. Лютенко, И.В. Диагностика воспалительных заболеваний околоносовых пазух с гипертрофией глоточной миндалины [Текст] / Л. В. Пажинский, И.В. Лютенко, // Российская ринология. – 2008. – №2. - С.47.
2. Лютенко, И.В. Алгоритмизация и математико-статистическая оценка эффективности лечения острого тонзиллита у детей [Текст] / Е.А. Гнездилова, А.С. Волобуев, И.В. Лютенко // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. – Т.12, №3. – С. 744-747.
3. Лютенко, И.В. Совершенствование диагностики хронического тонзиллита у детей на основе биоинформационного анализа [Текст] / Л.В. Шульга, И.В. Лютенко, Е.А. Гнездилова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. – Т.12, №4. – С.1069-1074.

### **Статьи, труды и материалы конференций**

4. Лютенко, И.В. Нарушение топографо-анатомических взаимоотношений структур остиомеатального комплекса после ринологических операций [Текст] // Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 40-летию образования детской хирургической службы Белгородской области.- Белгород, 2009. – С.23-26.
5. Лютенко, И.В. Роль компьютерно-томографического исследования в диагностике воспалительных заболеваний околоносовых пазух [Текст] / Л. В. Пажинский, И.В. Лютенко // Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 40-летию образования детской хирургической службы Белгородской области.- Белгород, 2009. - С.26-29.
6. Лютенко, И.В. Соотношение топографо-анатомических структур остиомеатального комплекса после ринологических операций [Текст] / Л. В. Пажинский, И.В.Лютенко // Достижения и перспективы развития медико- биологических наук и практического здравоохранения: Материалы научно- практической конференции. – Белгород, 2011. – С.218-221.
7. Лютенко, И.В. Методы изучения альтернативно-варьирующих признаков полости носа на анатомических препаратах / Л. В. Пажинский, Т.А. Романова, И.В.Лютенко [Текст] // Достижения и перспективы развития медико-

биологических наук и практического здравоохранения: Материалы научно-практической конференции. – Белгород, 2011. – С.222-226.

8. Лютенко, И.В. Опыт использования комбинированного метода лечения келоидных рубцов [Текст] / Л. В. Пажинский, И.В. Лютенко, Н.А. Надеждина // Вопросы медицинского обеспечения детей и подростков в образовательных учреждениях : Материалы научно-практической конференции с международным участием. – Белгород: БелГУ, 2013. – С.200-205.

9. Лютенко, И.В. Математическая оценка фарингоскопических признаков при остром и обострении хронического тонзиллита у детей [Текст] / Е.А. Гнездилова, И.В.Лютенко, // Интегративные процессы в медицине и образовании – 2013: Материалы международной научно-практической конференции. – М., 2013. – С. 17-21.

10. Лютенко, И.В. Алгоритмизация диагностики тонзиллита у детей [Текст] / Е.А. Гнездилова, И.В.Лютенко // Интегративные процессы в медицине и образовании – 2013: Материалы международной научно-практической конференции. – М., 2013. –С. 88-91.

**Лютенко Игорь Владимирович**

**Совершенствование диагностики, оценки лечения и прогнозирование хронического тонзиллита у детей на основе математического моделирования и биоинформационного анализа**

**Автореферат**

Сдано в набор 24 12 2013г Подписано в печать 24 12 2013г

Формат 60x84/16. Бумага офсетная. Усл.печ.л.1,0.Уч.-изд. л. 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ №

Отпечатано в типографии «Принтмастер»

308012 г. белгород, ул. Костюкова 16 а