

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОЗДНЕГО РУБЦЕВАНИЯ ЯЗВЕННОГО ДЕФЕКТА У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Горячева А.А.¹, Иванишкина Е.В.¹, Коваленко Т.В.², Резванцев М.В.², Барсуков А.В.²

¹ ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздрава России (214018, Смоленск, ул. Крупской, 28), e-mail: goryacheva1@yandex.ru

² Федеральное государственное казенное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6), e-mail: tanja-kvalenk@rambler.ru

С помощью подробного анализа клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных показателей у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, а также вегетативных характеристик сердечного ритма, разработана математическая модель прогнозирования неблагоприятного течения заболевания (длительного, свыше 21 суток, рубцевания язвенного дефекта) с помощью линейного дискриминантного анализа. С этой целью обследовано 98 больных язвенной болезнью в фазе обострения, средний возраст $33,8 \pm 0,76$ лет, длительность язвенного анамнеза $3,70 \pm 0,76$ лет. У всех больных была проведена оценка параметров стандартной электрокардиографии, для оценки нейро-вегетативных показателей использовался анализ вариабельности ритма сердца. Эффективность полученной модели превышает 75%, что подтверждает возможность качественного прогноза неблагоприятного течения обострения (позднего рубцевания язвенного дефекта) у пациентов с язвенной болезнью.

Ключевые слова: язвенная болезнь, позднее рубцевание

FORECASTING LATE HEALING OF ULCERATIVE DEFECT IN PATIENTS WITH PEPTIC ULCER DISEASE

Goryacheva A.A.¹, Ivanishkina E.V.¹, Kovalenko T.V.², Rezvantsev M.V.², Barsukov A.V.²

¹ Smolensk state medical Academy of Ministry of health of the Russian Federation, Smolensk, Russia (214018, Smolensk, ul. Krupskaya, 28), e-mail: goryacheva1@yandex.ru

² Federal state owned military educational institution of higher professional education «the Military-medical Academy. S.M. Kirova of the Ministry of defence of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia (194044, Saint-Petersburg, ul. Academician Lebedev, 6), e-mail: tanja-kvalenk@rambler.ru

With the help of a detailed analysis of the clinical and anamnestic and laboratory-instrumental indicators in patients with peptic ulcer of stomach and duodenal кишен, as well as vegetative characteristics of a heart rhythm, developed mathematical model of forecasting the unfavorable course of the disease (long, more than 21 days, healing of ulcerative defect) using linear discriminant analysis. With this purpose examined 98 patients with peptic ulcer in the phase of deterioration, the average age of $33,8 \pm 0,76$ years, the duration of ulcer anamnesis $3,70 \pm 0,76$ years. All patients were evaluated parameters of the standard of electrocardiography, to assess the neuro-vegetative indices used a heart rate variability analysis. The effectiveness of the obtained model is greater than 75%, which confirms the possibility of quality of forecasting unfavorable course of deterioration (of a late healing of ulcerative defect) in patients with peptic ulcer disease.

Keywords: ulcerous disease, later scarring

Введение

Язвенная болезнь (ЯБ) продолжает оставаться одной из актуальных проблем современной гастроэнтерологии, являясь ярким примером психосоматической патологии. [6, 12]. Язвенный процесс является конечным этапом сложного многопланового заболевания, в патогенез которого вовлечены центральная и вегетативная нервная система (ВНС), биогенные амины, пептидные гормоны пищеварительного тракта, микробная экспансия *Helicobacter pylori*. Исключительная роль в патогенезе заболевания принадлежит ВНС, при

этом вегетативная дисфункция рассматривается как важнейший патогенетический фактор неинфекционной желудочно-кишечной патологии [5, 13]. Вегетативные нарушения встречаются у 75–82% пациентов и возникают под влиянием различных воздействий, могут предшествовать развитию болезни или быть ее следствием, но всегда оказывают влияние на клинические проявления и особенности течения заболевания [3, 6].

Несмотря на неоспоримые успехи внедрения в клиническую практику различных схем лечения, ЯБ не покидает лидирующую группу заболеваний пищеварительной системы, характеризуется повторяющимися обострениями, не поддается окончательному излечению, при этом для многих пациентов характерен длительный процесс рубцевания язвенного дефекта (Рапопорт С.И. с соавт., 2005).

Цель: разработать математическую модель прогнозирования длительного (свыше 21 суток) рубцевания язвенного дефекта с помощью линейного дискриминантного анализа.

Материалы и методы: обследовано 98 больных с ЯБ желудка (ЯБЖ) и ЯБ двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) в фазе обострения в возрасте от 19 до 50 лет (средний возраст $33,8 \pm 0,76$ лет) с длительностью язвенного анамнеза $3,70 \pm 0,76$ лет. Диагноз ЯБ подтверждали эндоскопически, средний диаметр язвенных дефектов составил $0,62 \pm 0,03$ см. Во всех случаях регистрировали обсемененность *Helicobacter pylori*, которую верифицировали гистологическим методом и с помощью быстрого уреазного теста.

Общеклиническое исследование пациентов включало в себя оценку жалоб, подробный сбор анамнеза, выяснялись длительность и характер течения заболевания, предшествующая терапия, а также сопутствующая патология. Для верификации диагноза у пациентов проводились стандартные лабораторные и инструментальные методы исследования. У всех больных была проведена оценка параметров стандартной электрокардиографии (ЭКГ); для оценки нейро-вегетативной регуляции использовали вариационную кардиоинтервалографию по методике Р.М. Баевского [1, 5] с применением автоматизированного диагностического комплекса КАД-03 (Россия). Исследование проводили до начала лечения. Рассчитывали: моду (M_0) – характеризует гуморальный канал регуляции и уровень функционирования системы; амплитуду моды (AM_0) – определяет состояние активности симпатического отдела ВНС; вариационный размах (ΔX) – отражает уровень активности парасимпатического звена ВНС. Индекс напряжения (ИН) рассчитывали по формуле Р. М. Баевского [1]. Больные были рандомизированы по возрасту, полу, локализации язвенного дефекта, клинико-анамнестическим данным: наследственность, курение, длительность и тяжесть заболевания.

Результаты: Подробный анализ клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных показателей у больных ЯБ, а также вегетативных характеристик сердечного ритма дал нам возможность предпринять попытку разработки математической

модели прогнозирования неблагоприятного течения заболевания (длительного, свыше 21 суток) рубцевания язвенного дефекта с помощью линейного дискриминантного анализа. При построении диагностической модели методом дискриминантного анализа использовались только переменные, измеренные в количественной и порядковой шкале. Верификация полученной дискриминантной модели выполнена с помощью имеющейся матрицы наблюдений.

В результате были выделены четыре параметра, имеющие статистически достоверную связь с вариантом течения язвенного дефекта: наличие эрозий; синдром ранней реполяризации желудочков (СРРЖ) по данным ЭКГ; M_0 , характеризующая гуморальный канал регуляции, и AM_0 , отражающая симпатическую активность.

Формирование диагностических классов осуществлялось с использованием группирующего признака благоприятности течения процесса рубцевания язвенного дефекта:

1 – благоприятное течение, срок рубцевания до 21 суток;

2 – неблагоприятное течение, срок рубцевания более 21 суток.

В целях отбора наиболее информативных признаков для их дальнейшего использования в дискриминантном анализе проведена оценка их информативности. Оценка связи варианта течения рубцевания язвенного дефекта с признаками, измеренными в ходе нашего исследования в количественной и порядковой шкале, проведена с использованием однофакторного дисперсионного анализа. Изучалось разложение дисперсии показателей на составляющие:

- факторную (межгрупповую) дисперсию, которая определяется воздействием фактора (вариант течения: благоприятный или неблагоприятный) на информативный признак;

- остаточную (внутригрупповую) дисперсию, которая определяется воздействием неконтролируемых и случайных причин.

Анализ результатов дисперсионного анализа показывает, что для построения дискриминантной модели может быть использован ряд показателей, имеющих статистически достоверную связь с вариантом течения язвенного дефекта. Наиболее тесная связь выявлена с наличием эрозий ($F=10,47$; $p<0,01$), СРРЖ по данным ЭКГ ($F=7,81$; $p=0,006$) и фактом курения ($F=4,62$; $p=0,034$). Менее тесная связь характерна для показателей AM_0 ($F=3,25$; $p=0,074$), исходного вегетативного тонуса ($F=3,12$; $p=0,080$) и M_0 ($F=2,78$; $p=0,098$).

В ходе построения дискриминантной модели проведена оценка диагностической эффективности ряда промежуточных моделей с различным набором признаков. Окончательная статистически значимая (критерий Фишера $F(4; 93)=7,45$; $p<0,001$) линейная дискриминантная модель содержала показатели, указанные в Таблице 1.

Таблица 1. Информативность признаков, вошедших в дискриминантную модель

Название признака	Значение F-критерия	Уровень значимости признака в модели, p
Наличие эрозий	9,19	0,003
СРРЖ	4,99	0,028
Мо	5,78	0,018
АМо	10,18	0,002

Самыми информативными показателями для прогнозирования варианта течения рубцевания язвенного дефекта в полученной дискриминантной модели, таким образом, является показатель АМо (F=10,18; p=0,002) и наличие эрозий (F=26,12; p=0,080). Данные переменные показывают наибольшие отношения межгрупповой и внутригрупповой дисперсий.

В ходе выполнения канонического дискриминантного анализа получена одна каноническая линейная дискриминантная функция (КЛДФ) с уровнем значимости $p < 0,001$ (критерий хи-квадрат Пирсона Chi-Square Tests=26,1; число степеней свободы df=4). Характер факторной структуры канонической функции (Таблица 2) позволил интерпретировать её как фактор сопутствующего эрозивного поражения слизистой гастродуоденальной зоны: наиболее тесная корреляционная связь данной канонической функции выявлена с данной переменной ($r=0,58$).

Таблица 2. Факторная структура канонической функции

Название признака	Каноническая функция №1
Наличие эрозий	0,583597
СРРЖ	0,503939
Мо	0,301139
АМо	0,325451

При условии равной априорной вероятности принадлежности пациента к рассматриваемым группам получены линейные классификационные дискриминантные функции:

$$F1 = -60,3074 + 4,1994 * X_1 - 1,2353 * X_2 + 102,4987 * X_3 + 0,6799 * X_4$$

$$F2 = -70,57 + 5,79 * X_1 + 2,4718 * X_2 + 108,6324 * X_3 + 0,7477 * X_4$$

где X_1 – наличие эрозий у пациента (0 – нет; 1 – есть);

X_2 – наличие СРРЖ у пациента по данным ЭКГ (0 – нет; 1 – есть);

X_3 – значение M_0 по данным кардиоинтервалографии, которая представляет собой наиболее часто встречающееся значение интервала R-R и характеризует гуморальный канал регуляции; выражается в усл. ед.

X_4 – значение AM_0 по данным кардиоинтервалографии. Представляет собой число значений интервалов, соответствующих M_0 и выраженное в процентах от общего числа кардиоциклов, определяет состояние активности симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Первая классификационная дискриминантная функция соответствует группе больных с благоприятным течением процесса рубцевания язвенного дефекта, вторая – с неблагоприятным течением, срок рубцевания более 21 суток.

Для практического применения полученной дискриминантной модели используется расчет значений данных классификационных функций по результатам обследования пациента. Функция, значение которой оказывается больше, указывает на группу, вероятность принадлежности пациента к которой выше.

Функционирование модели продемонстрируем на примере двух пациентов. Результаты обследования для пациента Л., мужчины 40 лет: эрозии отсутствуют, по данным ЭКГ СРРЖ не выявлен, значение $M_0=0,86$, значение $AM_0=42$. По приведенным формулам расчета классификационных дискриминантных функций получены значения: $F1=56,40$ и $F2=54,26$. Наибольшее значение приняла функция, соответствующая группе больных с благоприятным течением процесса рубцевания язвенного дефекта. Таким образом, у данного пациента на основании заключения разработанной математической модели низка вероятность превышения нормального срока рубцевания. Данный прогноз совпадает с результатом лечения: язвенный дефект зарубцевался на 10 день терапии.

Пациент К., мужчина 20 лет, результаты обследования при поступлении: имеются эрозии, по данным ЭКГ регистрируется СРРЖ, значение $M_0=0,88$, значение $AM_0=51$. Для данного пациента по приведенным формулам расчета классификационных дискриминантных функций получены значения: $F1=70,00$ и $F2=71,42$. Наибольшее значение приняла функция, соответствующая группе больных с неблагоприятным течением процесса рубцевания язвенного дефекта. Таким образом, у данного пациента на основании заключения разработанной математической модели велика вероятность превышения нормального срока рубцевания. Данный прогноз совпадает с результатом лечения: язвенный дефект зарубцевался только на 29 день терапии.

Верификация полученной модели проводилась на основании распознавания моделью имеющейся группы больных (Табл.3).

Таблица 3. Показатели качества полученной дискриминантной модели, %

Показатель	Значение показателя на обучающей выборке, n=98
Чувствительность	75,9
Специфичность	75,4
Эффективность (безошибочность)	75,5
Уровень ложноотрицательных ответов	24,1
Уровень ложноположительных ответов	24,6

Эффективность полученной модели превышает 75%, что подтверждает возможность качественного прогноза неблагоприятного течения обострения (позднего рубцевания язвенного дефекта) у пациентов с ЯБ.

Анализ матрицы факторной структуры канонических переменных, координат центроидов исследуемых групп, а также коэффициентов канонической линейной дискриминантной функции показывает, что в пользу высокого риска позднего рубцевания язвенного дефекта (свыше 21 суток) свидетельствуют: наличие сопутствующих эрозий слизистой, присутствие СРРЖ по данным ЭКГ, высокие значения M_0 и AM_0 .

Для упрощения применения решающего правила и разработки относительной шкалы риска позднего рубцевания язвенного дефекта целесообразно использовать полученную каноническую ЛДФ, которая рассчитывается следующим образом:

$$KЛДФ = -8,1102 + 1,2958X_1 + 1,0073X_2 + 4,9970X_3 + 0,0553X_4$$

где X_1 – наличие эрозий у пациента (0 – нет; 1 – есть);

X_2 – наличие СРРЖ у пациента по данным ЭКГ (0 – нет; 1 – есть);

X_3 – значение M_0 по данным кардиоинтервалографии, которая представляет собой наиболее часто встречающееся значение интервала R-R и характеризует гуморальный канал регуляции; выражается в усл. ед.

X_4 – значение AM_0 по данным кардиоинтервалографии. Представляет собой число значений интервалов, соответствующих M_0 и выраженное в процентах от общего числа кардиоциклов, определяет состояние активности симпатического отдела вегетативной нервной системы.

С целью определения границ интервалов канонической переменной для группировки уровня риска изучен закон распределения канонической переменной для наблюдений, составивших обучающую выборку. В соответствии с полученными оценками границ на оси

выделенной дискриминантной канонической функции, оценка риска неблагоприятного течения рубцевания язвенного дефекта проводится следующим образом (Рисунок 1):

- минимальный риск – при отрицательных значениях функции ($КЛДФ < 0$);
- при значениях $КЛДФ$ в интервале от 0 до 0,86 риск длительного рубцевания язвенного дефекта умеренный; отношение шансов (ОШ) близко к 5 ($ОШ=4,9$). Т.к. доверительный интервал отношения шансов не включает единичное значение (95%-ый доверительный интервал $ОШ=1,39 \div 17,30$), риск длительного рубцевания для данной категории больных статистически значимо ($p < 0,05$) выше, чем в группе больных с $КЛДФ < 0$;
- максимальный риск длительного рубцевания в группе пациентов с $КЛДФ > 0,86$. Для данной категории больных $ОШ=18,4$ (95%-ый доверительный интервал $ОШ=5,25 \div 64,46$), шансы неблагоприятного течения ЯБ статистически значимо ($p < 0,001$) выше (практически в 20 раз), чем в группе больных с $КЛДФ < 0$.

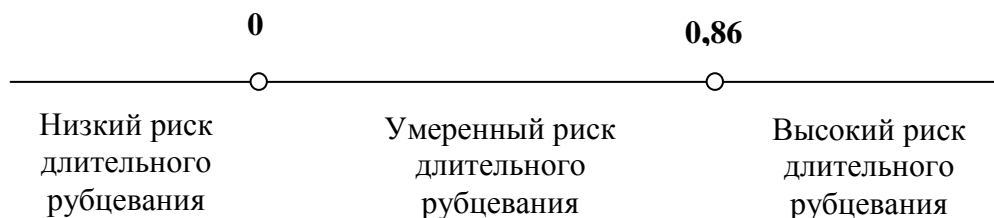


Рис. 1. Оценка риска длительного рубцевания язвенного дефекта по значению $КЛДФ$.

В соответствии с полученными значениями координат центроидов для групп пациентов с благоприятным (-0,36) и неблагоприятным (0,86) течением рубцевания язвенного дефекта, предложенная шкала оценки риска по значению $КЛДФ$ предполагает рост риска по мере увеличения значения канонической функции.

Расчет $КЛДФ$ для пациента Л. показал наличие низкого риска ($КЛДФ = -1,49$) длительного рубцевания язвенного дефекта, для пациента К. – высокий риск ($КЛДФ = 1,41$). Данные оценки совпадают как с оценкой классификационных ЛДФ, так и окончательным диагнозом.

Выводы: Таким образом, полученная дискриминантная модель позволяет на основании клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных показателей у больных ЯБ, а также вегетативных характеристик сердечного ритма оценить риск неблагоприятного течения заболевания, а именно, длительного, свыше 21 суток, рубцевания язвенного дефекта.

Список литературы

1. Баевский Р.М. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: Методические рекомендации / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин и др. / Вестник аритмологии. – 2001. - № 24. – С. 66-85.
2. Белова Е.В. О роли вегетативной регуляции в патогенезе эрозивных поражений гастродуоденальной области / Е.В. Белова, И.В. Белов, Л.И. Ефремова // Труды 31-й конференции гастроэнтерологов. - Смоленск-Москва. 2003. – С. 216-220.
3. Вейн А.М. и др. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение. / Под ред. А.М.Вейна. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. - 752 с.
4. Дроздова М.С. Психосоматические взаимоотношения в гастроэнтерологии / М.С. Дроздова. – Витебск, 2003. – 196 с.
5. Ивашкин В.Т. и др. Наиболее распространенные заболевания желудочно-кишечного тракта и печени.– М.: Литтерра.– 2008.
6. Рапопорт С. И. и др. Практическая гастроэнтерология. Клиника, диагностика, лечение.– М.: Медпрактика. – 2005.
7. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология.– М.: Гэотар-Медиа.– 2009.
8. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований.– СПб.: ВМедА, 2002. – 266 с.

Рецензенты:

Милягин В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития Российской Федерации, г. Смоленск.

Хибин Л.С., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития Российской Федерации, г. Смоленск.