

Використання сучасних статистичних технологій для
прогнозування наслідків гострого гепатиту В

В.М.Козько, О.М.Винокурова, Н.Ф.Меркулова, Г.О.Соломенник,
О.І. Могиленець, О.В. Загороднєва, С.І. Заблоцька*.

Харківський національний медичний університет

*Обласна клінічна інфекційна лікарня, м.Харків

В сучасний час загальна кількість хворих гепатитами В і С в світі в 14 – 15 разів перевищує кількість ВІЛ-інфікованих. При цьому 57% випадків цирозу печінки та 78% первинного раку печінки зумовлено вірусами гепатитів В і С [1]. В нашій країні з метою стабілізації епідеміологічної ситуації стосовно гепатитів В, С (а в подальшому – її покращення) – є проект від 9 березня 2011 року « Про схвалення Концепції Державної цільової соціальної програми з профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів на період до 2016 року » [2]. В Україні щорічно реєструється до 10 тис. випадків вірусних гепатитів [3]. За даними ВООЗ на даний час в світі інфіковано вірусом гепатиту В більше 2 млрд. осіб. Щорічно в світі реєструється приблизно 50 млн. хворих тільки гострою формою, з яких 600 000 помирають. Найбільш несприятливим варіантом тяжкого перебігу є фульмінантний гепатит. При тяжкому перебігу гепатитів може розвиватися печінкова недостатність – вражає приблизно 2000 – 2800 осіб щорічно і є причиною 5 – 6 % пересадок печінки у США [4]. Після появи клінічно вираженої печінкової енцефалопатії протягом 1 року виживає 42% пацієнтів, а протягом 3 років – всього 23% [5]. За даними різних авторів після гострого гепатиту В у 3 - 17% розвиваються загострення та рецидиви, у 10% - хронізація процесу, після чого у 20% - цироз печінки, у 30% - первинний рак печінки. Ураження хронічним гепатитом В в різних регіонах земної кулі – від 3 до 40% і реєструється у 350 млн. населення. Щорічно в світі від гострого та хронічного гепатиту В гинуть від 1,6 до 2 млн. осіб (з яких близько 700 тис. від

цирозу і 300 тис. - від гепатоцелюлярної карциноми). Широке розповсюдження, часте ураження осіб найбільш працездатного віку, широкий спектр клінічних проявів – від легких до фульмінантних форм, висока частота хронізації процесу надали гепатиту В характер важливої проблеми сьогодення. У зв'язку з вищезазначеним важливим на сучасному етапі є прогнозування несприятливих наслідків вірусних гепатитів. Актуальними є сучасні статистичні технології, які дозволяють встановити внутрішній взаємозв'язок між окремими лабораторними показниками і визначити приховане інформаційне навантаження при цих патологічних станах [6]. У зв'язку з вищезазначеним метою нашої роботи є пошук прогностичних критеріїв несприятливого перебігу у хворих на гострий гепатит В.

Матеріал та методи.

Клініко - біохімічно обстежено 29 пацієнтів з парентеральним гепатитом В (етіологія підтверджувалась методом імуноферментного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції) віком від 18 до 75 років. У відповідності до мети дослідження хворі були розподілені на групи: 1 група складала 24 особи, у яких спостерігався сприятливий перебіг хвороби – одужання. 2 група – 5 хворих з гострим гепатитом В, у яких спостерігався несприятливий перебіг хвороби (в наслідок розвитку печінкової енцефалопатії, причому у 3 хворих – фульмінантна форма). Статистичну обробку матеріалу проводили за допомогою програмних пакетів Statistica 6,0. З метою пошуку показників, за допомогою яких можливо було б прогнозувати перебіг хвороби при вступі хворого до стаціонару, всі клініко – біохімічні показники, що було досліджено, були використані у методі дерев рішень (decision trees), який є одним з найбільш сучасних методів прогнозування та рішення задач класифікації [7]. Інколи цей метод Data Mining також називають деревами вирішальних правил, деревами класифікації. Древа рішень організовані у вигляді ієрархічної структури, що складається з вузлів прийняття рішень по оцінці значень визначених змінних для прогнозування результуючого

значення. Древа класифікації – це метод, що дозволяє передбачати притаманність спостережень або об'єктів до того чи іншого класу категоріально залежної змінної в залежності від однієї або декількох предикторних змінних. Можливість графічного представлення результатів та простота інтерпретації в більшості пояснюють актуальність дерев класифікації та їх широке застосовування у пошуку прогностичних показників. У сучасний час існує велика кількість алгоритмів для реалізації дерев рішень: CART, C4.5, CHAID, CN2, NewId, ITrule та інші. В даній праці використано принцип роботи і основні особливості алгоритму CART, який призначений для побудування бінарного (двоїчного) дерева рішень. На кожному кроці побудування дерева правило, що формується у вузлі, ділить задану множину прикладів на дві частини. Права його частина – це та частина множини, в якій правило виконується; ліва – та, для якої правило не виконується. Число, що стоїть біля вузла, означає кількість спостережень (хворих), які попали в даний вузол. В кожному вузлі приведено гістограму розподілу хворих по групах (сприятливий наслідок, не сприятливий летальний наслідок). Умови бінарного розділення вузла приводяться під кожним вузлом.

Результати та їх обговорення.

Отримані дані представлено у таблиці 1. Клінічні показники відображають тривалість даного симптому у днях. Біохімічні показники визначались у день вступу хворого до стаціонару.

Таблиця 1. Клініко – біохімічні показники у хворих на гострий гепатит В ($M \pm m$)

Показник	1 група (n=24)	2 група (n=5)
День хвороби	$8,9 \pm 1,3$	$11,2 \pm 3,3$
Ліжко-дні	$32,8 \pm 2,1^*$	$10,4 \pm 5,2$
Підвищення t°	$2,2 \pm 0,5$	$3,0 \pm 1,0$

Слабкість	$9,6 \pm 1,9$	$9,0 \pm 3,3$
Головний біль	$1,2 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,1$
Жовтяниця склер	$26,2 \pm 1,9^*$	$11,2 \pm 4,9$
Жовтяниця шкіри	$21,8 \pm 2,3^*$	$11,2 \pm 4,0$
Свербіння шкіри	$1,2 \pm 0,3$	$0,8 \pm 0,08$
Нудота	$1,2 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,1$
Блювота	$0,4 \pm 0,1^*$	$0,8 \pm 0,05$
Біль в правому підребер'ї	$4,5 \pm 1,6$	$7,6 \pm 2,6$
Порушення сну	$1,1 \pm 0,5$	$1,4 \pm 0,7$
Печінка при госпіталізації (см.)	$2,8 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,3$
Темна сеча	$10,9 \pm 1,3$	$11,0 \pm 4,0$
Ахолічний кал	$6,0 \pm 1,4$	$8,0 \pm 3,6$
Сулемова проба (мл.)	$1,7 \pm 0,03^*$	$1,3 \pm 0,05$
Тимолова проба (од.)	$6,7 \pm 1,0^*$	$10,5 \pm 1,3$
АлАТ (ммоль /л)	$13,0 \pm 2,2^*$	$7,6 \pm 1,4$
Білірубін загальний (мкмоль/л)	$138,3 \pm 12,0^*$	$300,7 \pm 76,1$
Білірубін прямий (мкмоль/л)	$96,2 \pm 8,4$	$181,5 \pm 50,9$
Білірубін не прямий (мкмоль/л)	$42,1 \pm 4,6^*$	$119,2 \pm 29,6$
Еритроцити ($\times 10^{12}/л$)	$4,5 \pm 0,08$	$4,4 \pm 0,3$
Гемоглобін (г/л)	$144,6 \pm 3,2$	$132,2 \pm 10,9$
Кольоровий показник	$0,9 \pm 0,004$	$0,9 \pm 0,04$
Лейкоцити ($\times 10^9/л$)	$6,0 \pm 0,4^*$	$10,7 \pm 1,9$
Еозінофіли (%)	$1,4 \pm 0,4$	$1,0 \pm 0,4$
Паличкоядерні (%)	$2,8 \pm 0,5$	$6,6 \pm 3,1$
Сегментоядерні (%)	$52,6 \pm 2,7^*$	$67,8 \pm 6,9$
Лімфоцити (%)	$31,5 \pm 2,3^*$	$16,8 \pm 4,7$
Моноцити (%)	$11,5 \pm 1,0^*$	$6,8 \pm 1,9$
ШОЕ (мм/г)	$7,4 \pm 1,9$	$9,4 \pm 2,9$
Протромбіновий індекс (%)		$54,0 \pm 12,1$

Фібрин (мг.)		15,5 ± 1,8
Фібриноген (г/л)		3,4 ± 0,4

* p<0,05

Виявлено, що хворі 1 та 2 груп вірогідно відрізнялись по таким клінічним показникам як строк перебування у стаціонарі (ліжко – дні), тривалість жовтяниці шкіри та склер й блювоти. Цікаво відзначити, що вже при вступі хворого до стаціонару спостерігалась вірогідна різниця на рівні біохімічних показників – у хворих із несприятливим перебігом хвороби вірогідно менше був рівень сулемової проби та вище рівень тимолової проби і АлАТ (аланінамінотрансферази), загального білірубіну та його не прямої фракції. Результати пошуку показників, за допомогою яких можливо було б прогнозувати перебіг хвороби при вступі хворого до стаціонару, відображено на рис.1.

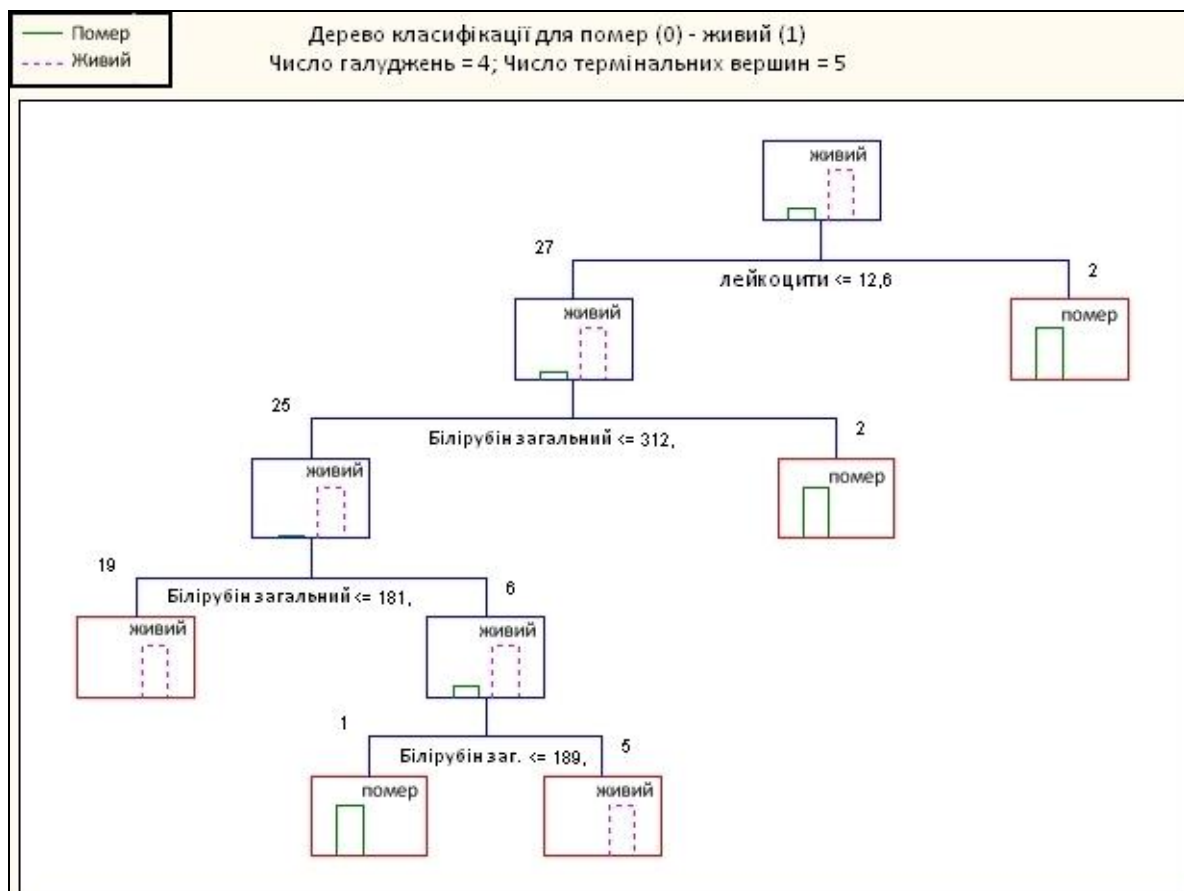


Рис.1. Дерево класифікації досліджених показників у хворих на гепатит В

При визначенні правил класифікації висвітлено було тільки два критерія – рівень загального білірубіну та лейкоцитів - як показало чисельне моделювання, застосування інших вірогідно значущих критеріїв не підвищувало точність прогнозування. Таким чином, виявлено, що вміст в сироватці крові хворих на гострий гепатит В загального білірубіну 312 мкмоль/л та вище й рівень лейкоцитів у загальному аналізі крові $12,6 \times 10^9/\text{л}$ та вище свідчить про можливість розвитку несприятливого перебігу хвороби. Далі був проведений дискримінантний аналіз стосовно виявлених показників – в таблиці 2 його відображають класифікаційні функції та матриця класифікації (табл.2). Із останній можна бачити, що усі хворі були вірно прогностично інтерпретовані до хворих із сприятливим наслідком хвороби та (за виключенням одного хворого) в усіх хворих за критеріями, що було виявлено, можливо було прогнозувати несприятливий наслідок хвороби. Із канонічного аналізу можна бачити, що обидва критерію приблизно однаково впливають на точність прогнозування (96, 5%).

Таблиця 2. Результати дискримінантного аналізу досліджених показників у хворих на гепатит В

Функції класифікації; групування: 1 група, 2 група			
Змінна		2 група (p=,14815)	1 група (p=,85185)
Білірубін загальний		0,0944	0,04278
Лейкоцити		2,4879	1,20524
Константа		-31,8797	-6,75225
Матриця класифікації			
Рядки: спостережувальні класи		Стовбці: передбачені класи	
Група	Відсоток вірності	2 група (p=,14815)	1 група (p=,85185)
2	80	4	1
1	100	0	24
Всього	96,55	4	25

Далі приведено діаграми розмаху (рис 2, 3) для обраних критеріїв. На них можна бачити вірогідність різниці виявлених показників у хворих 1 та 2 груп.

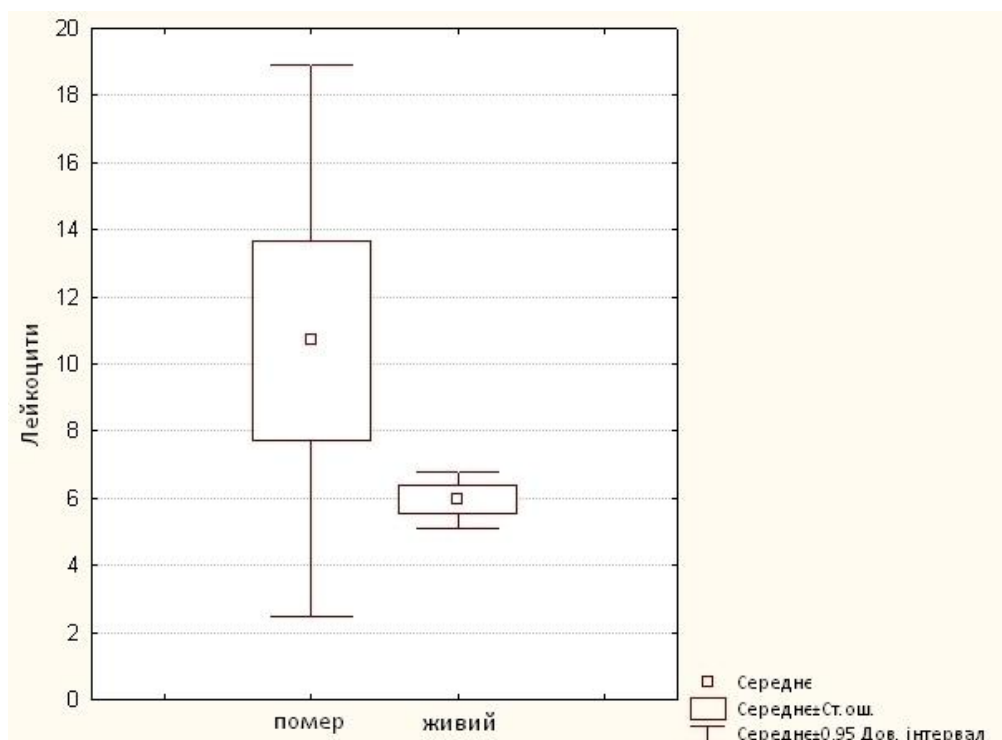


Рис.2. Діаграма розмаху рівня лейкоцитів у хворих на гострий гепатит В

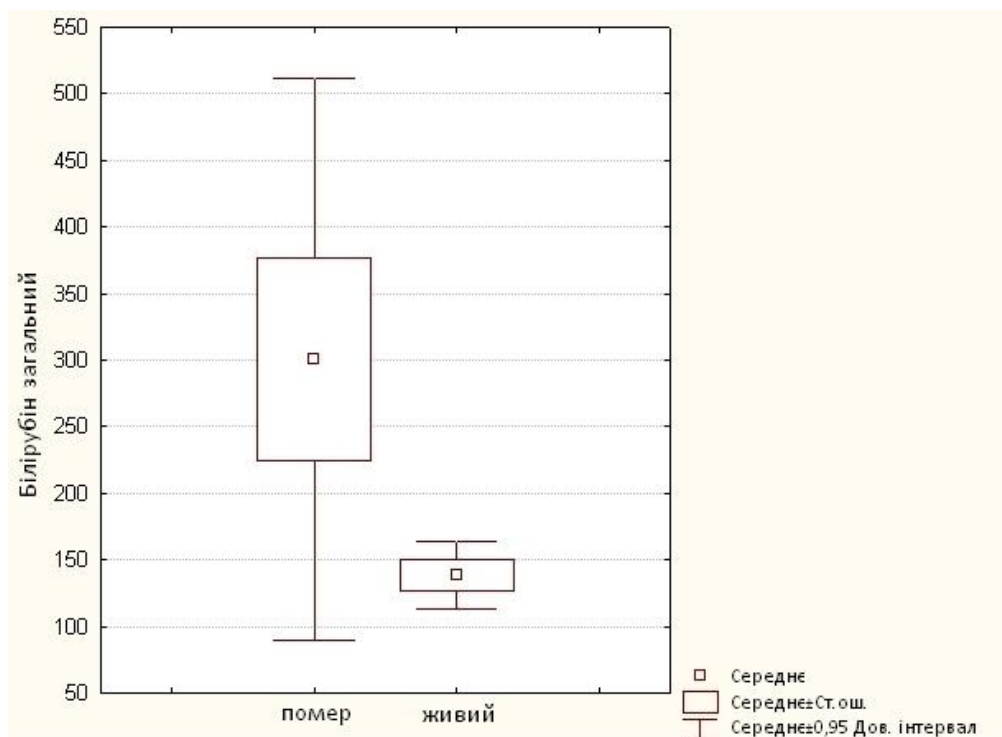


Рис.3. Діаграма розмаху рівню білірубіну у хворих на гострий гепатит В

Висновки

1. Вміст в сироватці крові хворих на гострий гепатит В загального білірубіну 312 мкмоль/л та вище доцільно враховувати при прогнозуванні несприятливого перебігу хвороби.
2. Рівень лейкоцитів у загальному аналізі крові $12,6 \times 10^9/\text{л}$ й більше свідчить про можливість розвитку несприятливого перебігу хвороби.

Література

1. Реферативна інформація // Український медичний часопис. – 2011 - № 7 / 8. – С. 26.
2. Реферативна інформація // Український медичний часопис. – 2011 - № III / IV. – С. 120.
3. Ж.И.Возианова. Инфекционные и паразитарные болезни. – Київ, Здоров'я, - Т.1 – С.566.
4. Anne M. Larson. Gurr Opin. Gastroenterol. 2010; 26(3): 214-221.
5. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. Проект протокола «Диагностика и лечение пациентов с вирусными гепатитами В и С» – Москва, 2010 – 31с.
6. Возіанова Ж.І., Шкуба А.В. Теоретичні принципи комп'ютерної діагностики гострих вірусних гепатитів // Лікарська справа. – 1998. - № 6. – С. 59 – 61.
7. Лапач С.Н, Чубенко А.В., Бабич Н.П. Статистические методы в медико – биологических исследованиях с использованием Excel - Киев: Морион, 2000. - 319с.

Использование современных статистических технологий для прогнозирования исхода острого гепатита В

В.Н. Козько, О.Н. Винокурова, Н.Ф. Меркулова, А.О. Соломенник, Е.И. Могиленец, О.В. Загороднева, С.И. Заблоцкая.

Было обследовано 29 больных острым гепатитом В. Изучен ряд клинических и биохимических показателей, которые были обработаны оригинальными статистическими методиками. Установлены достоверные критерии неблагоприятного прогноза заболевания.

Ключевые слова: острый гепатит В, статистические методы прогнозирования.

Use of modern statistical technologies for prognostication of acute hepatitis B outcomes

V.N. Kozko, O.N. Vinokurova, N.F. Merculova, A.O. Solomennik, Ye.I. Mogilenets, O.V. Zagorodneva, S.I. Zablotzskaya.

29 patients with acute hepatitis B were inspected. Number of clinical and biochemical indexes was studied and processed by original statistical methodologies. The reliable criteria of unfavorable prognosis of disease were established.

Key words: acute hepatitis B, statistical methods of prognostication.

Використання сучасних статистичних технологій для прогнозування наслідків гострого гепатиту В

В.М. Козько, О.М. Винокурова, Н.Ф. Меркулова, Г.О. Соломенник, О.І. Могиленець, О.В. Загороднева, С.І. Заблоцька.

Було обстежено 29 хворих на гострий гепатит В. Вивчено низку клінічних та біохімічних показників, які було оброблено з використанням оригінальних статистичних методик. Встановлені вірогідні критерії несприятливого прогнозу захворювання.

Ключові слова: гострий гепатит В, статистичні методи прогнозування.