

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

УДК 616.36.-002.1-022.7-037:303.71

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

*Харківський національний медичний університет
Обласна клінічна інфекційна лікарня, м. Харків

ВИКОРИСТАННЯ СУЧАСНИХ СТАТИСТИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ НАСЛІДКІВ ГОСТРОГО ГЕПАТИТУ В

Обстежено 29 хворих на гострий гепатит В. Вивчено низку клінічних та біохімічних показників, які було оброблено з використанням оригінальних статистичних методик. Встановлено вірогідні критерії несприятливого прогнозу захворювання: вміст загального білірубіну в сироватці крові 312 мкмоль/л і більше і рівень лейкоцитів у крові $12,6 \cdot 10^9/\text{л}$ і більше.

Ключові слова: гострий гепатит В, статистичні методи прогнозування.

В Україні щорічно реєструється до 10 тис. випадків вірусних гепатитів [1]. З метою стабілізації в нашій країні епідеміологічної ситуації стосовно гепатитів В, С (а в подальшому — її покращання) запропоновано 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].

За даними ВООЗ, у світі інфіковано вірусом гепатиту В більше 2 млрд. осіб. Щорічно в світі реєструється приблизно 50 млн. хворих тільки з гострою формою, з яких 600 000 помирають. Найбільш несприятливим варіантом тяжкого перебігу є фульмінантний гепатит. При тяжкому перебігу гепатиту може розвиватися печінкова недостатність, яка діагностується приблизно у 2000–2800 осіб щорічно і є причиною 5–6 % пересаджувань печінки у США [3]. Після появи клінічно вираженої печінкової енцефалопатії протягом 1 року виживає 42 % пацієнтів, а протягом 3 років — всього 23 % [4]. 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 [4, 5]. Широке розповсюдження, часте ураження осіб працездатного віку, широкий спектр клінічних проявів — від легких до фульмінантних форм, висока частота хронізації процесу надалі гепатиту В характер важливої проблеми сьогодення. У зв'язку із зазначеним 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 цим метою нашої роботи був пошук прогностичних критеріїв несприятливого перебігу гострого гепатиту В.

Матеріал і методи. Клініко-біохімічно обстежено 29 пацієнтів з парентеральним гепатитом В віком від 18 до 75 років. Етіологію захворювання підтверджували методом іму-

© В.М. Козько, О.М. Винокурова, Н.Ф. Меркулова та ін., 2012

ноферментного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції. Відповідно до мети дослідження хворі були розподілені на групи: 1-шу групу становили 24 особи, у яких спостерігали сприятливий перебіг хвороби — одужання; 2-гу — 5 хворих із гострим гепатитом В, у яких спостерігався несприятливий перебіг хвороби (внаслідок 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 надходженні хворого до стаціонара, всі клініко-біохімічні показники, що було досліджено, були використані у методі дерев рішень (decision trees), який є одним із 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 залежно від однієї або декількох предикторних змінних. Можливість графічного подання результатів і простота інтерпретації в більшості пояснюють актуальність дерев класифікації та їхнє широке застосування у пошуку прогностичних показників. Сьогодні існує велика кількість алгоритмів для реалізації дерев рішень: CART, C4.5, CHAID, CN2, NewId, ITrule та ін. Нами використано принцип роботи й основні особливості алгоритму CART, який призначений для побудовання бінарного (двоїчного) дерева рішень. На кожному кроці побудовання 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 потрапили в даний вузол. У кожному вузлі наведено гістограму розподілу хворих по групах (сприятливий наслідок, несприятливий летальний наслідок). Умови бінарного розділення вузла наводяться під кожним вузлом.

Результати та їх обговорення. Отримані дані подано в табл. 1. Клінічні показники відображають тривалість даного симпто-

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

| Показник | 1-ша група (n=24) | 2-га група (n=5) |
|---|-------------------|------------------|
| День хвороби | 8,9±1,3 | 11,2±3,3 |
| Ліжко-дні | 32,8±2,1* | 10,4±5,2 |
| Підвищення температури | 2,2±0,5 | 3,0±1,0 |
| Слабкість | 9,6±1,9 | 9,0±3,3 |
| Головний біль | 1,2±0,3 | 1,0±0,1 |
| Жовтяниця склер | 26,2±1,9* | 11,2±4,9 |
| Жовтяниця шкіри | 21,8±2,3* | 11,2±4,0 |
| Свербіж шкіри | 1,2±0,3 | 0,8±0,08 |
| Нудота | 1,2±0,4 | 1,2±0,1 |
| Блювота | 0,4±0,1* | 0,8±0,05 |
| Біль у правому підребер'ї | 4,5±1,6 | 7,6±2,6 |
| Порушення сну | 1,1±0,5 | 1,4±0,7 |
| Збільшення печінки при госпіталізації, см | 2,8±0,3 | 3,0±0,3 |
| Темна сеча | 10,9±1,3 | 11,0±4,0 |
| Ахолічний кал | 6,0±1,4 | 8,0±3,6 |
| Сулемова проба, мл | 1,7±0,03* | 1,3±0,05 |
| Тимолова проба, од | 6,7±1,0* | 10,5±1,3 |
| АлАТ, ммоль/л | 13,0±2,2* | 7,6±1,4 |

Закінчення табл. 1

| Показник | 1-ша група (n=24) | 2-га група (n=5) |
|----------------------------------|-------------------|------------------|
| Білірубін, мкмоль/л | | |
| загальний | 138,3±12,0* | 300,7±76,1 |
| прямий | 96,2±8,4 | 181,5±50,9 |
| непрямий | 42,1±4,6* | 119,2±29,6 |
| Еритроцити, ×10 ¹² /л | 4,5±0,08 | 4,4±0,3 |
| Гемоглобін, г/л | 144,6±3,2 | 132,2±10,9 |
| Кольоровий показник | 0,9±0,004 | 0,9±0,04 |
| Лейкоцити, г' 10 ⁹ /л | 6,0±0,4* | 10,7±1,9 |
| Еозинофіли, % | 1,4±0,4 | 1,0±0,4 |
| Паличкоядерні, % | 2,8±0,5 | 6,6±3,1 |
| Сегментоядерні, % | 52,6±2,7* | 67,8±6,9 |
| Лімфоцити, % | 31,5±2,3* | 16,8±4,7 |
| Моноцити, % | 11,5±1,0* | 6,8±1,9 |
| ШОЕ, мм/год | 7,4±1,9 | 9,4±2,9 |
| Протромбіновий індекс, % | – | 54,0±12,1 |
| Фібрин, мг | – | 15,5±1,8 |
| Фібриноген, г/л | – | 3,4±0,4 |

Примітки: 1. Протромбіновий індекс, рівень фібрину і фібриногену у хворих 1-ї групи не визначали.

2. * p<0,05.

му у днях. Біохімічні показники визначались у день надходження хворого до стаціонара.

Виявлено, що хворі 1-ї та 2-ї груп вірогідно розрізнялись по таких клінічних показниках, як термін перебування у стаціонарі (ліжко-дні), тривалість жовтяниці шкіри та склер і блювоти. Цікаво відмітити, що вже при надходженні хворого до стаціонара спостерігалась вірогідна різниця на рівні біохімічних показників — у хворих із несприятливим перебігом хвороби вірогідно менше був рівень сулемової проби та вище — рівень тимолової проби, аланінамінотрансферази (АлАТ), загального білірубіну та його непрямой фракції. Результати пошуку показників, за допомогою яких можливо було б прогнозувати перебіг хвороби при надходженні хворого до стаціонара, відображено на рис. 1.

При визначенні правил класифікації висвітлено було тільки два критерії — рівень загального білірубіну та лейкоцитів. Як показало чисельне моделювання, застосування інших вірогідно значущих критеріїв не підвищувало точність прогнозування. Таким чином, виявлено, що вміст загального білірубіну 312 мкмоль/л та вище в сироватці крові

хворих на гострий гепатит В й рівень лейкоцитів у загальному аналізі крові $12,6 \cdot 10^9/\text{л}$ та вище свідчать про можливість розвитку несприятливого перебігу хвороби. Нами проведений дискримінантний аналіз виявлених показників — у табл. 2 його відображають класифікаційні функції та матриця класифікації. З останньої бачимо, що всі хворі були вірно прогностично інтерпретовані до хворих із сприятливим наслідком хвороби та в усіх хворих (за виключенням одного) за критеріями, що було виявлено, можна прогнозувати несприятливий наслідок хвороби. Із канонічного аналізу ми встановили, що обидва критерії приблизно однаково впливають на точність прогнозування (96,5 %).

Для обраних критеріїв було побудовано діаграми розмаху (рис. 2).

На діаграмах можна бачити вірогідність різниці виявлених показників (рівень лейкоцитів та загального білірубіну) у хворих 1-ї та 2-ї груп. Таким чином, виявлено, що вміст загального білірубіну 312 мкмоль/л та вище в сироватці крові і рівень лейкоцитів у загальному аналізі крові $12,6 \cdot 10^9/\text{л}$ та вище у хворих на гострий гепатит В є показниками, на які доцільно звернути увагу лікарю при гос-

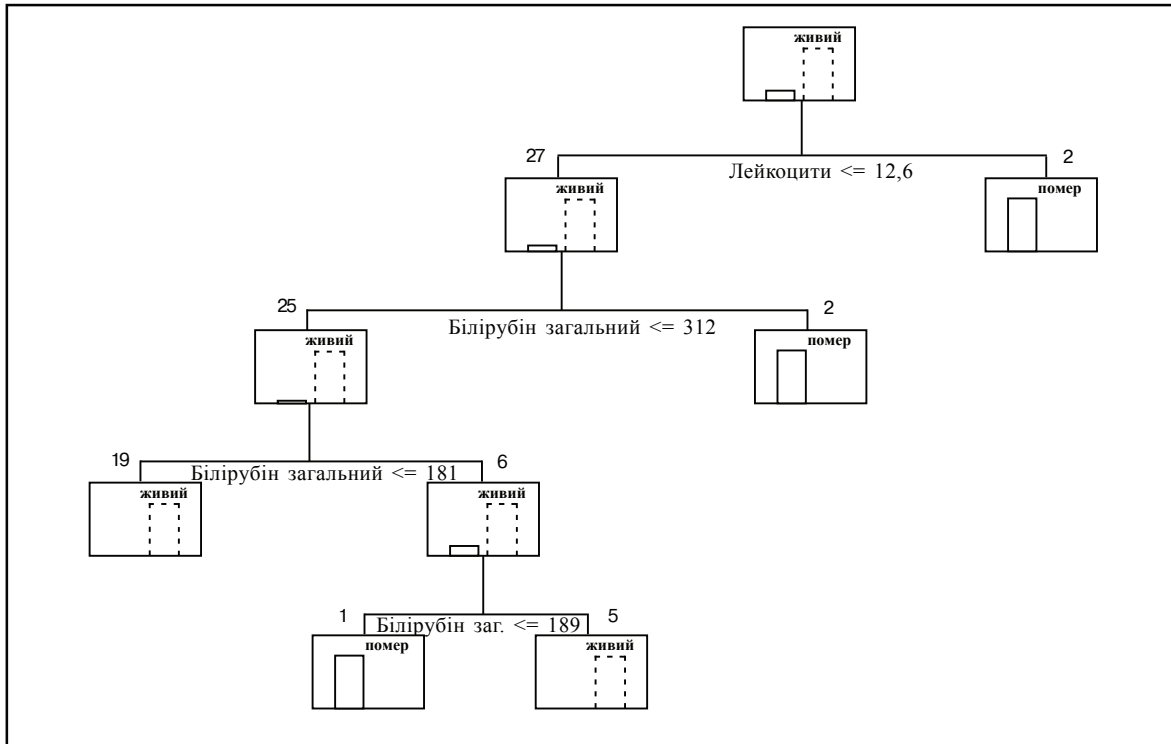


Рис. 1. Дерево класифікації досліджених показників у хворих на гепатит В для помер (0) — живий (1): — — помер; ---- — живий; число галузень — 4; число термінальних вершин — 5

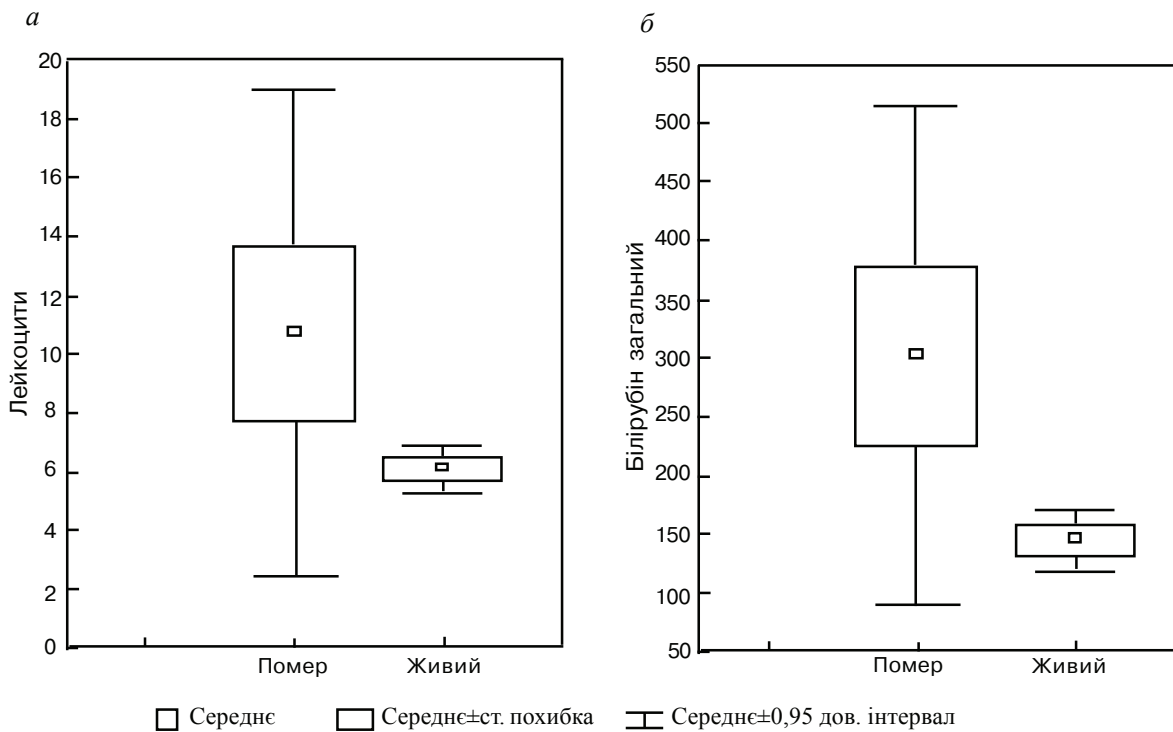


Рис. 2. Діаграма розмаху рівня лейкоцитів (а) і білірубіну (б) у хворих на гострий гепатит В

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

| Показник | 1-ша група (p=0,85185) | 2-га група (p=0,14815) |
|----------------------|------------------------|------------------------|
| Функції класифікації | | |
| Білірубін загальний | 0,04278 | 0,0944 |
| Лейкоцити | 1,20524 | 2,4879 |
| Константа | -6,75225 | -31,8797 |
| Матриця класифікації | | |
| Білірубін загальний | 1 | 4 |
| P=80 % | | |
| Лейкоцити | 24 | 0 |
| P=100 % | | |
| Всього | 25 | 4 |
| P=96,55 % | | |

Примітки: 1. P — відсоток вірогідності.

2. У матриці класифікації у рядках подано спостережувальні класи, у стовпчиках — передбачувані класи.

піталізації хворого до стаціонара при прогнозуванні подальшого перебігу хвороби.

Висновки

1. Концентрація загального білірубину 312 мкмоль/л та вище у сироватці крові хворих на гострий гепатит В доцільно врахову-

вати при прогнозуванні несприятливого перебігу хвороби.

2. Рівень лейкоцитів у загальному аналізі крові $12,6 \cdot 10^9/\text{л}$ і більше свідчить про можливість розвитку несприятливого перебігу хвороби.

Список літератури

1. Возіанова Ж. И. Инфекционные и паразитарные болезни : в 4 т. / Ж. И. Возіанова. — К. : Здоров'я, 2000. — Т. 1. — С. 566.
2. Реферативна інформація // Український медичний часопис. — 2011. — № III/IV. — С. 120.
3. Larson Anne M. Diagnosis and management of acute liver failure / Anne M. Larson // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2010. — V. 26 (3). — P. 214–221.
4. Проект протокола «Діагностика и лечение пациентов с вирусными гепатитами В и С» / [Юшук Н. Д., Климова Е. А., Знойко О. О. и др.]. — М., 2010. — 31 с.
5. Реферативна інформація // Український медичний часопис. — 2011. — № 7/8. — С. 26.
6. Возіанова Ж. И. Теоретичні принципи комп'ютерної діагностики гострих вірусних гепатитів / Ж. И. Возіанова, А. В. Шкуба // Лікарська справа. — 1998. — № 6. — С. 59–61.
7. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, Н. П. Бабич. — К. : Морион, 2000. — 319 с.

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

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ СТАТИСТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДА ОСТРОГО ГЕПАТИТА В

Обследовано 29 больных острым гепатитом В. Изучен ряд клинических и биохимических показателей, которые были обработаны оригинальными статистическими методиками. Установлены достоверные критерии неблагоприятного прогноза заболевания: уровень общего билирубина в сыворотке крови 312 мкмоль/л и более и уровень лейкоцитов в крови $12,6 \cdot 10^9/\text{л}$ и более.

Ключевые слова: острый гепатит В, статистические методы прогнозирования.

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

**USE OF MODERN STATISTICAL TECHNOLOGIES FOR PROGNOSTICATION
OF ACUTE HEPATITIS B OUTCOMES**

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: level of the common bilirubin in the blood serum is 312 $\mu\text{mol/l}$ and more and level of the leukocytes in blood is $12,6 \cdot 10^9/\text{l}$ and more.

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

Поступила 12.12.11