

УДК 61:519.2 (075.8)

ІВЧЕНКО В.К., ІВЧЕНКО А.В., ГАЛЬЧЕНКО В.Я., ІВЧЕНКО Д.В., ШВЕЦЬ О.І.

ДЗ «Луганський державний медичний університет», кафедра ортопедії, травматології та ЛФК, кафедра медичної та біологічної фізики, медичної інформатики, біостатистики

ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ПЕРЕЛОМІВ ДОВГИХ КІСТОК У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ЗАСОБАМИ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОГО ТА СТАТИСТИЧНОГО АНАЛІЗУ ДАНИХ

Резюме. Аналіз метаболічних порушень в основних органічних компонентах кісткової тканини хворих на цукровий діабет із переломами довгих кісток став підставою для побудови моделі прогнозування ризику розвитку ускладнень при їх лікуванні. Розроблена прогностична модель орієнтована на аналіз біохімічної ситуації, що розвивається в організмі пацієнта після травми. В основу побудови прогностичної моделі, що відображає певні ланки патогенезу розвитку ускладнень, поклали дані біохімічних досліджень показників концентрацій глікозаміногліканів, колагену та лужної фосфатази. Для вирішення прогностичної задачі стосовно кожного пацієнта здійснюється розрахунок трьох значень функцій, що класифікують. Для розрахунків використовуються центровані й нормовані значення ознак. Пацієнта відносять до того класу, для якого дискримінантна функція прийме максимальне значення. Програма обчислює вірогідність розвитку або ступінь ризику розвитку ускладнень при лікуванні переломів довгих кісток у хворих на цукровий діабет.

Ключові слова: цукровий діабет, переломи довгих кісток, прогностична модель.

Вступ

Метаболічні порушення при цукровому діабеті (ЦД) приводять до розвитку змін практично всіх органів і тканин, при цьому частота ураження кісткової тканини коливається від 0,7 до 69 %.

До основних біохімічних маркерів кісткового метаболізму належить гідроксипролін (ГП). Його вміст віддзеркалює резорбцію кістки остеобластами, оскільки 90 % його утворюються внаслідок руйнування, а всього 10 % є результатом кісткоутворення [4]. Вільний ГП — маркер, що відображає катаболічну фазу метаболізму колагену. Концентрація білковозв'язаного ГП — біохімічний маркер кісткоутворення, що характеризує синтетичну фазу метаболізму колагену [10]. Глікозаміноглікани (ГАГ) у складі протеогліканів входять до міжклітинної речовини сполучної тканини, містяться в кістках, синовіальній рідині. Разом із волокнами колагену та еластину протеоглікани утворюють основну речовину. Головна функція — зв'язувати та утримувати молекули води в міжклітинній речовині [8]. Продукція колагенази, що належить до класу металоендопептидаз, може бути стимульована під час імунної відповіді під дією цитокінів, що посилює активність фібробластів і остеобластів [9]. Про стан кісткового метаболізму та фосфорно-кальцієвого обміну свідчить рівень лужної фосфатази (ЛФ), що асоціюється з активністю остеобластів [3]. Поряд із порушеннями регенерації кіст-

кової тканини (КТ) виникають і гнійно-некротичні ускладнення [1, 5].

В останні роки активно розробляються системи швидкої й об'єктивної оцінки ступеня тяжкості патологічного процесу та прогнозування результатів наслідків захворювання на підставі врахування анамнестичних, клінічних, лабораторних та інструментальних даних. Це пов'язано з тим, що об'єктивізація стану хворих дозволяє прогнозувати вірогідність наслідків, строки госпіталізації та перебування у відділенні, оцінювати ефективність терапії, що проводиться, розробити диференційовану тактику лікування для конкретного хворого. Незважаючи на численні зусилля і отримані результати, проблема прогнозування наслідків різних захворювань та ранньої діагностики ускладнень ще далека від вирішення. Існуючі методи прогнозування не можуть бути визнаними абсолютно точними й досконалими і не є надійним інструментом у прийнятті клінічних рішень [6, 7].

Прогностична модель, що пропонується, орієнтована на аналіз клініко-біохімічної ситуації, яка розвивається в організмі пацієнта після травми й враховує метаболічні порушення основних органічних компо-

© Івченко В.К., Івченко А.В., Гальченко В.Я., Івченко Д.В., Швець О.І., 2013

© «Травма», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

нентів КТ хворих на ЦД із переломами довгих кісток: ГАГ, колагенази, ЛФ. Зміни концентрацій цих компонентів у біологічних рідинах адекватно відображають стан КТ в конкретний період її життєдіяльності і з урахуванням тривалості захворювання ЦД покладені в основу побудови прогностичної моделі, що відображає певні кільця патогенезу розвитку ускладнень.

Матеріал та методи досліджень

Дослідження в повному обсязі проводилися для трьох груп пацієнтів, що характеризуються різним часовим періодом перебігу захворювання ЦД: терміном до п'яти років (14 осіб), від п'яти до десяти років (16 осіб), понад 10 років (12 осіб), у яких наведені дані висновків із формулюванням результату оперативного лікування, що використовуються як навчальні вибірки в наступних дослідженнях.

При проведенні аналізу отриманих медичних даних початковий інтерес становить виявлення їх структури та складання математичної моделі. Для виявлення структури, що прихована в даних, звичайним прийомом є графічне зображення даних у вигляді точок багатомірного простору. Тоді схожість між пацієнтами відображається відстанню в багатомірному просторі, тим самим створюється можливість отримувати змістовні результати, досліджуючи геометричні якості взаємного розташування точок.

Головна цінність багатомірного аналізу полягає саме в можливості візуалізувати результати та інтерпретувати їх із медичної точки зору. Для проведення багатомірного аналізу необхідно подати вихідні дані у вигляді таблиці «пацієнт — ознака», у якій кожен пацієнт характеризується значеннями ознак. У даному дослідженні ознаки виміряні в кількісній шкалі. Перед початком обробки дані необхідно центрувати та нормувати.

Центрування дозволяє зсунути всі точки даних у просторі так, щоб центр хмари опинився на початку координат, нормування ж дозволяє усунути незрівняність ознак між собою за одиницям виміру, нівелювати сильні відмінності в ознаках за абсолютною величиною та робить можливим вимір відстані між пацієнтами одночасно за декількома ознаками.

$$\tilde{X}_i = \frac{X_i - \bar{X}}{\sigma},$$

де \tilde{X}_i , X_i — нові (нормовані) і старі значення векторів ознаки; σ — середньоквадратичне відхилення, тобто квадратний корінь із загальної дисперсії хмари даних; \bar{X} — середнє значення векторів ознак.

Таким чином, кожного пацієнта на підставі виміряних у нього ознак можна подати у вигляді точки в багатомірному евклідовому просторі. Сукупність об'єктів дослідження утворюють у просторі хмару. Евклідова відстань між точками (пацієнтами) характеризує їх спільність або відмінність. Ландшафтна специфіка вибірок характеризує внутрішню структуру даних.

Візуалізація необхідна для того, щоб подати багатомірну хмару даних у вигляді зручного для сприйняття двовимірного зображення, знижуючи при цьому розмірність хмари до двох вимірів, але так, щоб були збережені основні

закономірності, характерні для набору даних, що дозволяють наочно сприймати початковий розподіл їх на класи. Оптимальним для досягнення цієї мети є проектування набору точок даних на площину двох головних компонент.

Дослідження проводилося в середовищі пакета ViDaExpert 1.0, що належить до вільно поширюваного програмного забезпечення для некомерційних досліджень [2]. Для нелінійної візуалізації в ViDaExpert використовувалася технологія, що є результатом подальшого розвитку карт Кохонена, які самоорганізуються (Self-Organizing Maps — SOM) і носять назву «пружні карти» (ElasticMaps) [2]. Ідея методу полягає в зануренні введеної до розгляду двовимірної сітки в багатомірний простір даних. Сітка змінює свою форму так, щоб максимально точно апроксимувати хмару даних, тобто будувати різноманітність. Кожній точці даних ставиться у відповідності найближчий до неї вузол сітки. Після визначення різноманітності у вигляді пружної карти хмари даних проектується на неї. Останнім етапом візуалізації є розгортання, тобто відображення різноманітності малої розмірності на стандартну різноманітність, наприклад площину.

Наступним етапом візуалізації є картографування. Позитивна якість його проявляється певною мірою після нанесення на карту різноманітних кольорів, наприклад, за щільністю даних, що виявляють взаємозв'язки різних ознак. Картографування даних дозволяє вирішувати ряд задач, серед яких: наочне подання даних; побудова інформаційної математичної моделі набору даних; відновлення прогалів у даних, коли деякі з ознак, характерних для пацієнтів, не виміряні заздалегідь або інформація щодо них відсутня; побудова прогнозів.

Результати візуалізації наборів багатомірних даних, що аналізуються в наведених дослідженнях, дозволяють зробити висновки про можливість класифікації.

Визначення вирішальних правил, що являють собою класифікаційні функції, які дозволяють віднести пацієнтів із визначеним набором ознак до одного з трьох априорі відомих класів, що прогнозують результати лікування, а саме: з добрим, задовільним і незадовільним прогнозом, здійснювалося на підставі багатомірного статистичного аналізу. З цією метою використовували метод дискримінантного непараметричного аналізу при наявності так званих вибірок, що навчають, тобто вирішується задача класифікації з навчанням. При цьому зручним є перехід від вектора ознак, що характеризують кожного пацієнта, до лінійної функції від них, тобто дискримінантної функції — гіперплощини, яка найкращим чином розділяє сукупність вибірових точок. Вибір непараметричного методу аналізу зумовлений неоднорідністю дисперсій та коваріацій, перемінних, що спостерігаються в різних класах. Тому для подальших досліджень використовувалися загальні моделі дискримінантного аналізу (General Discriminant Analysis — GDA).

Дискримінантні функції, отримані в результаті дослідження, подані в табл. 1–3.

Результати та їх обговорення

Для вирішення прогностичної задачі стосовно кожного пацієнта здійснювали розрахунок трьох значень

класифікаційних функцій. Для розрахунків використовували центровані та нормовані значення ознак.

Пацієнта відносили до того класу, для якого дискримінантна функція приймає максимальне значення.

Перевірка адекватності отриманих вирішальних правил проводилася на пацієнтах із першого класу (з добрим прогнозом) шляхом обчислення значень функцій, що класифікують, для спостережень, які виключалися з визначення оцінок параметрів класу, тобто на крос-перевірочних індивідуумах. Перевірка показала високу вірогідність отриманих результатів.

Крім того, оцінка ефективності вирішальних правил класифікації здійснювалася шляхом визначення таких показників, як чутливість, специфічність, безпомилковість, помилок першого та другого роду. Для цього об'єкти вибірок, що навчають, розбивались на дві групи: у першу групу відносили пацієнтів із першого і другого класу (з добрим і задовільним прогнозом результату лікування), до другої — пацієнтів із третього класу з незадовільним результатом. Результати розрахунків зведені й подані в табл. 4.

За даними табл. 4 може бути визначений ряд показників, що характеризують ефективність побудова-

них вирішальних правил: чутливість $d/(c + d) \cdot 100\%$; специфічність $a/(a + b) \cdot 100\%$; безпомилковість $(a + d)/(a + b + c + d) \cdot 100\%$; помилка першого роду $b/(a + b) \cdot 100\%$; помилка другого роду $c/(c + d) \cdot 100\%$.

Прогностична модель працює таким чином. Надаємо кожній із вищевказаних ознак конкретне значення конкретного хворого відповідно до таблиці значення ознак. При цьому програма обчислює вірогідність розвитку або ступінь ризику розвитку ускладнень при лікуванні переломів довгих кісток кінцівок у хворих на ЦД. **Результат лікування конкретного хворого буде віднесений до того класу, для якого дискримінантна функція приймає максимальне значення.** Хворі на ЦД, у яких розраховане значення буде в «незадовільних результатах», мають високий ступінь ризику розвитку ускладнень при лікуванні переломів довгих кісток.

Таким чином, маючи конкретні показники концентрацій глікозаміногліканів, колагену та ЛФ, можемо певною мірою прогнозувати можливість розвитку ускладнень при лікуванні переломів довгих кісток у хворих на ЦД.

Результати обчислень свідчать про високу ефективність вироблених прогностичних вирішальних правил.

Таблиця 1. Класифікаційні функції для пацієнтів із строком захворювання на ЦД до 5 років

Прогноз	Вид функції
Добрий	$f_{\text{GOOD}}(X) = 0,604675 - 0,464657 \cdot \text{kolagen} - 0,391707 \cdot \text{gp_indep} + 0,115469 \cdot \text{gp_dep} + 0,205178 \cdot \text{gag} - 0,457817 \cdot \text{lf}$
Задовільний	$f_{\text{SAT}}(X) = -0,543746 + 0,165018 \cdot \text{kolagen} + 0,355411 \cdot \text{gp_indep} - 0,582606 \cdot \text{gp_dep} - 0,024888 \cdot \text{gag} + 0,459068 \cdot \text{lf}$
Незадовільний	$f_{\text{UNSAT}}(X) = -0,777959 + 0,29143 \cdot \text{kolagen} + 0,255249 \cdot \text{gp_indep} + 0,450512 \cdot \text{gp_dep} + 0,030519 \cdot \text{gag} + 0,202001 \cdot \text{lf}$

Таблиця 2. Класифікаційні функції для пацієнтів із строком захворювання на ЦД від 5 до 10 років

Прогноз	Вид функції
Добрий	$f_{\text{GOOD}}(X) = 0,387063 - 0,570575 \cdot \text{kolagen} - 0,502583 \cdot \text{gp_indep} - 0,464001 \cdot \text{gp_dep} - 0,190565 \cdot \text{gag} - 0,142915 \cdot \text{lf}$
Задовільний	$f_{\text{SAT}}(X) = -0,745549 + 0,136931 \cdot \text{kolagen} + 0,104556 \cdot \text{gp_indep} + 0,214227 \cdot \text{gp_dep} + 0,60691 \cdot \text{gag} + 0,015538 \cdot \text{lf}$
Незадовільний	$f_{\text{UNSAT}}(X) = -0,739413 + 0,614975 \cdot \text{kolagen} + 0,037329 \cdot \text{gp_indep} + 0,001346 \cdot \text{gp_dep} - 0,263241 \cdot \text{gag} + 0,066205 \cdot \text{lf}$

Таблиця 3. Класифікаційні функції для пацієнтів із строком захворювання на ЦД понад 10 років

Прогноз	Вид функції
Добрий	$f_{\text{GOOD}}(X) = -0,144776 + 0,439984 \cdot \text{kolagen} - 0,6925 \cdot \text{gp_indep} - 0,194663 \cdot \text{gp_dep} + 0,24357 \cdot \text{gag} - 0,456812 \cdot \text{lf}$
Задовільний	$f_{\text{SAT}}(X) = -0,442776 + 0,164199 \cdot \text{kolagen} + 0,501297 \cdot \text{gp_indep} + 0,292835 \cdot \text{gp_dep} - 0,604443 \cdot \text{gag} + 0,273103 \cdot \text{lf}$
Незадовільний	$f_{\text{UNSAT}}(X) = -0,426454 - 0,246469 \cdot \text{kolagen} + 0,634288 \cdot \text{gp_indep} - 0,135927 \cdot \text{gp_dep} + 0,46323 \cdot \text{gag} + 0,349299 \cdot \text{lf}$

Таблиця 4. Частотні показники для визначення ефективності класифікаційних правил

Групи пацієнтів вибірки, що навчає	Результати класифікації за вирішальними правилами		Усього пацієнтів
	Віднесені в першу групу (1-й, 2-й класи)	Віднесені в другу групу (3-й клас)	
Перша група (1-й, 2-й класи)	a	b	a + b
Друга група (3-й клас)	c	d	c + d
Усього	a + c	b + d	a + b + c + d

Висновки

На підставі лінійного непараметричного дискримінантного аналізу клінічних показників та метаболічних порушень основних органічних компонентів кісткової тканини хворих із переломами довгих кісток на фоні ЦД розроблено математичну модель прогнозування результатів при їх лікуванні.

Маючи конкретні показники тривалості захворювання на ЦД, концентрацій ГАГ, колагенази та ЛФ, можна прогнозувати можливість розвитку ускладнень у цих хворих. Для цього достатньо вказані показники ввести у відповідну формулу, а отриманий результат вкаже, у якому діапазоні — «добрі», «задовільні» чи «незадовільні» — можуть опинитися результати лікування хворого.

Результат лікування конкретного хворого буде віднесений до того класу, для якого дискримінантна функція прийме максимальне значення. Хворі, у яких розраховане значення буде в «незадовільних результатах», мають високий ступінь ризику розвитку ускладнень при лікуванні переломів довгих кісток.

Список літератури

1. Вартанян К.Ф. Клинико-диагностические аспекты остеопатии при сахарном диабете // Российские медицинские вестни. — 2003. — Т. VIII, № 3. — С. 39-46.
2. Горбань А.Н. Визуализация данных методом упругих карт / А.Н. Горбань, А.Ю. Зиновьев, А.А. Питенко // Информационные технологии. — 2000. — № 6. — С. 26-35.
3. Дедов И.И. Сахарный диабет / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. — М.: Универсум публшинг, 2003. — 340 с.

4. Жерносек В.Ф. Способ комплексной диагностики низкой костной массы и остеопороза у детей и молодых взрослых (инструкция по применению) / В.Ф. Жерносек, Э.В. Руденко, И.В. Тарасюк [и др.]. — Минск, 2008. — 34 с.
5. Пятковський В.М. Лікування діабетичної остеоартропатії стопи, ускладненої гнійно-некротичним процесом / В.М. Пятковський, А.П. Лябах // Збірник наукових праць «Ортопедія і травматологія: проблеми якості». — Харків, 2009. — С. 197-199.
6. Рами Талиб Мутшер Мутшер. Роль повреждения мягкотканых структур коленного сустава в развитии гонартроза (на основе клинко-артроскопических и биомеханических данных): Дис.. канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «травматология и ортопедия» / Мутшер Мутшер Талиб Рами. — Донецьк, 2012. — 147 с.
7. Федотова І.Ф. Рання діагностика та прогнозування тяжкості перебігу поперекового спінального стенозу: Дис... д-ра мед. наук: спец. 14.00.21 «травматологія і ортопедія» / І.Ф. Федотова. — Харків, 2012. — 358 с.
8. Bandtlow C.E. Proteoglycans in the developing brain: new conceptual insights for old proteins / C.E. Bandtlow, D.R. Zimmermann // *Physiol. Rev.* — 2000. — № 80. — P. 1267.
9. Bikle D.D. Biochemical markers in the assessment of bone diseases / D.D. Bikle // *Am. J. Med.* — 1997. — Vol. 103. — P. 427.
10. Kang H. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate and lower fat diet in patients with NAFLD / H. Kang, J.K. Greenson, J.T. Omo [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 2247-2253.

Отримано 10.06.13 □

Ивченко В.К., Ивченко А.В., Гальченко В.Я., Ивченко Д.В., Швец О.И.

ГУ «Луганский государственный медицинский университет», кафедра ортопедии, травматологии и ЛФК, кафедра медицинской и биологической физики, медицинской информатики, биостатистики

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ СРЕДСТВАМИ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОГО И СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДАННЫХ

Резюме. Анализ метаболических нарушений в основных органических компонентах костной ткани больных сахарным диабетом с переломами длинных костей лег в основу построения модели прогнозирования риска развития осложнений при их лечении. Разработанная прогностическая модель ориентирована на анализ биохимической ситуации, развивающейся в организме пациента после травмы. В основу построения прогностической модели, которая отражает определенные звенья патогенеза развития осложнений, положены данные биохимических исследований показателей концентрации гликозаминогликанов, коллагена и щелочной фосфатазы. Для решения прогностической задачи относительно каждого пациента производится расчет трех значений классифицирующих функций. Для расчетов применяются централизованные и нормированные значения признаков. Пациента относят к тому классу, для которого дискриминантная функция примет максимальное значение. Программа вычисляет вероятность развития или степень риска развития осложнений при лечении переломов длинных костей у больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет, переломы длинных костей, прогностическая модель.

Ivchenko V.K., Ivchenko A.V., Galchenko V.Ya., Ivchenko D.V., Shvets O.I.

State Institution «Lugansk State Medical University», Department of Orthopedics, Traumatology and Therapeutic Exercise, Department of Medical Physics and Biophysics, Medical Informatics, Biostatistics, Lugansk, Ukraine

PREDICTION OF TREATMENT OUTCOMES FOR LONG BONES FRACTURES IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS BY MEANS OF INTELLECTUAL AND STATISTICAL DATA ANALYSIS

Summary. Analysis of metabolic disorders in main organic components of bone tissue in patients with diabetes mellitus with long bones fractures was the base for construction of a model predicting the risk of developing complications during their treatment. The developed prognostic model is oriented on the analysis of biochemical situation which develops in patient's body after the injury. Biochemical studies of concentration of glycosaminoglycans, collagen and alkaline phosphatase made up the base of constructing of prognostic model which reflects certain elements of pathogenesis of complications. For prognostic problem solving three values of classification functions were calculated for each patient. Centered and normalized sign values were used for calculations. The patient is referred to that class, discriminant function of which will have maximum meaning. The program calculates possibility of development or risk stage of complications development during treatment of long bone extremity fractures in patients with diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, long bone fractures, prognostic model.