

ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ХОЛЕСТЕРОЗУ ЖОВЧНОГО МІХУРА

**М.Б. Щербиніна, О.В. Закревська,
О.Г. Байбуз, Т.Г. Ємельяненко**

Дніпропетровська державна медична академія
Дніпропетровський національний університет

Ключові слова: холестероз жовчного міхура, бальна шкала діагностики.

Раннє виявлення та адекватне лікування холестерозу жовчного міхура (ЖМ) має велике клінічне значення внаслідок можливості модифікації цього стану в жовчнокам'яну хворобу. Проте найчастіше лікарі дізнаються про холестероз ЖМ лише за результатами морфологічного дослідження після видалення органа. Труднощі встановлення діагнозу пов'язані з малоспецифічною клінічною симптоматикою та потребою в додаткових методах дослідження. Тому належить розробляти способи, що дадуть змогу поліпшити діагностування цієї недуги.

Сьогодні провідне місце для визначення холестерозу ЖМ посідає ультразвукове дослідження (УЗД). Проте за даними стандартного УЗД до холецистектомії встановити діагноз вдається лише у 6% хворих з сітчастою формою холестерозу [2]. Виконання певних умов в разі УЗД дає змогу поліпшити діагностику цієї патології ЖМ, наприклад, шляхом виявлення регіонального ущільнення стінки органа з подальшим зниженням режиму роботи апарата [2] або за сукупністю даних: вимірювання щільності стінки ЖМ з будівництвом еходенситометричної кривої та оцінки гомогенності тканини ЖМ та його скоротливості із застосуванням пероральних стимуляторів [3]. Разом із тим зазначені способи діагностики ґрунтуються тільки на оцінці деяких морфологічних параметрів стану ЖМ (розміри, товщина стінки та її зміни) та його функціональних можливостях (ступінь скорочення під впливом подразників). При цьому залишається без уваги низка клінічних даних, таких як гендерні, вікові, антропометричні, зміна ліпідного та вуглеводного обмінів, поєднання з іншими хворобами, що супроводжуються такими самими порушенням обміну речовин, тощо.

Існують способи діагностики деяких хвороб з урахуванням значущості окремих клінічних ознак та лабораторно-інструментальних показників на підставі бальної шкали. Такі моделі застосовують для діагностики автоімунного гепатиту [4], прогнозування малигнізації поліпів ЖМ [7], хвороб ЖМ у огрядних пацієнтів [6] тощо.

Мета дослідження — розробка бальної системи діагностики холестерозу ЖМ, що ґрунтується на клінічних ознаках та результатах лабораторно-інструментальних досліджень, які стандартно проводять пацієнтам при синдромі правого підребер'я в загальноклінічній практиці.

Матеріали та методи дослідження

Бальну шкалу діагностики холестерозу ЖМ створено за допомогою логістичної регресії [1, 5]. Для цього використано результати спеціальних клінічних спостережень за пацієнтами з морфологічним підтвердженням холестерозу ЖМ чи хронічного калькульозного холециститу після планової лапароскопічної холецистектомії. Навчальну вибірку представлено 99 особами, з яких у 53 встановлено діагноз холестерозу ЖМ, у 46 — хронічного калькульозного холециститу.

Дані, які вивчали, представлено незалежними кількісними ($n = 12$) та якісними ($n = 12$) показниками. Як незалежні кількісні показники оцінювали: вік; індекс маси тіла (ІМТ); тривалість перебігу хвороби; розміри печінки (права, ліва частка); розміри ЖМ (поздовжній, поперечний); товщину стінки ЖМ; кількість конкрементів; розміри конкрементів (за наявності кількох конкрементів обрано максимальний розмір); рівні глюкози та загального холестерину в сироватці крові. Для всіх кількісних показників перевіряли наявність нормального закону розподілу даних.

Серед незалежних якісних показників визначали: стать пацієнта та наявність супутніх хвороб: ішемічна хвороба серця (ІХС); гіпертонічна хвороба (ГХ); стеатогепатоз; хронічний панкреатит; зміни структури печінки; ознаки біліарної диспепсії; ущільнення стінки ЖМ; деформація стінки ЖМ; наявність біліарного сладжу; наявність каменя в шийці ЖМ. Незалежні якісні показники є дихотомічними, а саме, можуть мати два значення: наявність або відсутність ознаки (1 та 0 відповідно). Окремо класифікований показник групи крові, оскільки він не є дихотомічним (4 групи).

У збудованій моделі діагноз є залежною дихотомічною змінною, а саме набуває двох значень: є холестероз ЖМ чи його немає (1 та 0 відповідно). Застосування моделі логістичної регресії дало змогу оцінити вплив окремих показників на діагноз холестерозу ЖМ.

Для оцінки якості моделі пацієнтів розподілили на дві групи: 1-ша — навчальна, 2-га — тестова. На навчальній вибірці розроблено модель логістичної регресії, на тестовій — перевірено її якість. Тестування системи проведено на 25 особах, серед яких було 15 хворих на холестероз ЖМ, 10 — на хронічний калькульозний холецистит.

Результати та їхнє обговорення

Для побудови дискримінантної шкали всі кількісні змінні перекодовано на номінальні.

Вік: до 30 років — 1; від 30 до 39 років — 2; від 40 до 49 років — 3; від 50 до 59 років — 4; від 60 до 69 років — 5; від 70 та більше — 6.

ІМТ: до 25 — 1; від 25 до 29,9 — 2; від 30 до 34,9 — 3; 35 та більше — 4.

Тривалість захворювання: до 2 років — 1; від 2 до 9 років 11 міс — 2; від 10 до 19 років 11 міс — 3; 20 років та більше — 4.

Розміри правої частки печінки: до 110 мм — 1; від 110 до 119 мм — 2; від 120 до 129 мм — 3; від 130 до 139 мм — 4; від 140 до 149 мм — 5; 150 мм та більше — 6.

Розміри лівої частки печінки: до 60 мм — 1; від 60 до 69 мм — 2; від 70 до 79 мм — 3; від 80 до 89 мм — 4; від 90 до 94 мм — 5; 95 мм та більше — 6.

Поздовжній розмір ЖМ: до 60 мм — 1; від 60 до 69 мм — 2; від 70 до 79 мм — 3; від 80 до 89 мм — 4; від 90 до 99 мм — 5; 100 мм та більше — 6.

Поперечний розмір ЖМ: до 25 мм — 1; від 25 до 29 мм — 2; від 30 до 34 мм — 3; від 35 до 39 мм — 4; від 40 до 44 мм — 5; 45 мм та більше — 6.

Товщина стінки ЖМ: до 4 мм — 1; від 4 до 4,9 мм — 2; 5 мм та більше — 3.

Кількість конкрементів: 0 — 0; 1 — 1; 2 — 2; кілька — 3; багато — 4.

Розміри конкрементів: до 5 мм — 1; від 5 до 14,9 мм — 2; від 15 до 24,9 мм — 3; 25 мм та більше — 4.

Рівень глюкози в сироватці крові: до 4 ммоль/л — 1; від 4,0 до 4,4 — 2; від 4,5 до 4,9 ммоль/л — 3; 5,0 — 5,4 ммоль/л — 4; 5,5 ммоль/л та більше — 5.

Рівень холестерину в сироватці крові: до 4,2 ммоль/л — 1; від 4,2 до 5,2 ммоль/л — 2; від 5,2 до 6,2 ммоль/л — 3; 6,2 ммоль/л та більше — 4.

Як поріг відтинання обрано значення 0,30 (рис. 1), що дає змогу врахувати максимум специфічності (91,80%) та чутливості (92,11%).

З урахуванням того, що значення порога відтинання дорівнює 0,30, відповідно, якщо модель логістичної регресії має вигляд $p = 1 / (1 + e^{-y})$, де $y = a_0 + a_1x_1 + \dots + a_{24}x_{24}$ (в якому a_0 — константа 2,2327, $a_1, \dots, a_{24}$ — значення номінальних ознак, $x_1, \dots, x_{24}$ — коефіцієнти рівняння логістичної регресії), то звідси $y = \ln \frac{p}{1-p}$, тобто при $y \geq -0,8473$ приймається рішення про наявність у пацієнта холестерозу ЖМ, інакше гіпотезу про холестероз ЖМ відкидають. Виключимо вільний член з рівняння $y = a_0 + y = a_0 + a_1x_1 + \dots + a_{24}x_{24}$, тоді при $y \geq -3,08$ приймається рішення про холестероз ЖМ.

Для зручності використання коефіцієнти логістичної регресії перетворено до виду, що не містить від'ємні значення, таким чином. Мінімальне значення коефіцієнта логістичної регресії, яке дорівнює -9,7158, віднімається від усіх коефіцієнтів, тому сума коефіцієнтів зростає на $9,7158 \cdot 24 = 233,1792$. Після округлення до цілого числа значення порога відтинання дорівнює 233. Таким чином, якщо сума отриманих балів менша за 233, то холестероз ЖМ малоймовірний, якщо більше 233, то діагностують холестероз ЖМ. Значення обчислених коефіцієнтів, а також вираховані за їхньою допомогою бали наведено в табл. 1.

Для оцінки якості математичної моделі використовували ROC (Receiver Operator Characteristic) — криву (рис. 2). Крім цього, аналізували таблиці спряженості. Таблицю будували за результатами класифікації моделі та фактичною (об'єктивною) належністю прикладів до класифікованих груп. За оцінкою якості моделі з використанням логістичної регресії на підставі аналізу таблиць спряженості серед 124 пацієнтів не розпізнано 19 (помилка класифікації 16,2%).

За допомогою математичного аналізу встановлено, що серед 24 досліджуваних ознак найзначущими виявилися вік, ГХ, стеатогепатоз, біліарна диспепсія, розміри ЖМ, ущільнення стінки, наявність каменя в шийці ЖМ, вміст холестерину в сироватці крові

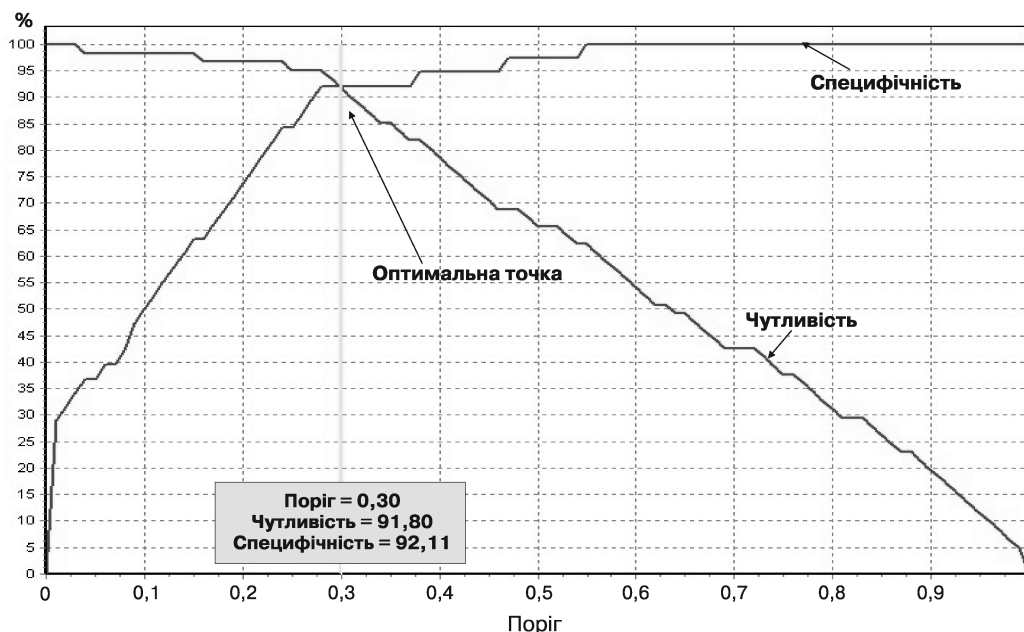


Рис. 1. Визначення порога відтинання

Таблиця 1. Дискримінантна шкала діагностики холестерозу ЖМ

Незалежні змінні	Коефіцієнти логістичної регресії	Бал
Вік ¹ , роки:		
< 30	-9,7158	0
від 30 до 39	-7,7726	2
від 40 до 49	-5,8295	4
від 50 до 59	-3,8863	6
від 60 до 69	-1,9432	8
≥ 70	0	10
ІМТ ² :		
< 25	-0,41415	9
від 25 до 29,9	-0,2761	9
від 30 до 34,9	-0,13805	10
≥ 35	0	10
Тривалість хвороби ³ :		
< 2 років	-5,4282	4
від 2 до 9 років 11 міс	-3,6188	6
від 10 до 19 років 11 міс	-1,8094	8
≥ 20	0	10
Розміри правої частки печінки ⁴ , мм:		
< 110	-3,3001	6
від 110 до 119	-2,6401	7
від 120 до 129	-1,98	8
від 130 до 139	-1,32	8
від 140 до 149	-0,66002	9
≥ 150	0	10
Розміри лівої частки печінки ⁵ , мм:		
< 60	-2,8902	7
від 60 до 69	-2,3122	7
від 70 до 79	-1,7341	8
від 80 до 89	-1,1561	9
від 90 до 95	-0,57804	9
≥ 95	0	10
Розміри ЖМ, поздовжній ⁶ , мм:		
< 60	-4,7883	5
від 60 до 69	-3,8307	6
від 70 до 79	-2,873	7
від 80 до 89	-1,9153	8
від 90 до 99	-0,95767	9
≥ 100	0	10
Розміри ЖМ, поперечний ⁷ , мм:		
< 25	3,4599	13
від 25 до 29	2,7679	12
від 30 до 34	2,0759	12
від 35 до 39	1,384	11
від 40 до 44	0,69198	10
≥ 45	0	10
Товщина стінки ЖМ ⁸ , мм:		
< 4	4,152	14
від 4 до 4,9	2,076	12
≥ 5	0	10
Кількість конкрементів ⁹ :		
немає	8,6834	18
1	6,5125	16
2	4,3417	14
кілька	2,1708	12
багато	0	10

Таблиця 1. Продовження

Незалежні змінні	Коефіцієнти логістичної регресії	Бал
Розміри конкрементів ¹⁰ , мм:		
< 5	2,6748	12
від 5 до 14	1,7832	11
від 15 до 24	0,89159	11
≥ 25	0	10
Рівень холестерину в сироватці крові ¹¹ :		
< 4,2	0	10
від 4,2 до 5,2	2,1523	12
від 5,2 до 6,2	4,5816	14
≥ 6,2	6,3451	16
Вміст глюкози в сироватці крові ¹² :		
< 4	3,6851	13
від 4 до 4,4	2,7638	12
від 4,5 до 4,9	1,8426	12
від 5 до 5,4	0,92128	11
≥ 5,5	0	10
Стать: чоловіки	1,4031	11
жінки	0	10
Камінь у шийці: є	28,064	38
немає	0	10
ІХС: є	2,4998	10
немає	0	7
ГХ: є	0,63876	10
немає	0	10
Панкреатит: є	1,8551	12
немає	0	10
Стеатогепатоз: є	1,0437	10
немає	0	9
Зміни структури печінки за даними УЗД: є	1,9422	10
немає	0	8
Біліарна диспепсія: є	0,96349	10
немає	0	9
Біліарний сладж: є	1,8902	12
немає	0	10
Ущільнення стінки ЖМ: є	3,143	13
немає	0	10
Деформація стінки ЖМ: є	2,1456	8
немає	0	10
Група крові:		
1-ша	0	10
2-га	-0,75712	9
3-тя	-1,5142	8
4-та	-2,2714	7
Константа	2,2327	

Примітка. Коефіцієнти логістичної регресії обчислені:

¹ порівняно з віком ≥ 70;² порівняно з ІМТ ≥ 35;³ порівняно з тривалістю ≥ 20 років;⁴ порівняно з розміром ≥ 150 мм;⁵ порівняно з розміром ≥ 95 мм;⁶ порівняно з розміром ≥ 100 мм;⁷ порівняно з розміром ≥ 100 мм;⁸ порівняно з розміром > 5 мм;⁹ порівняно з наявністю безлічі конкрементів;¹⁰ порівняно з розміром > 25 мм;¹¹ порівняно з вмістом холестерину < 4,2 ммоль/л;¹² порівняно з показником глюкози ≥ 5,5 ммоль/л.

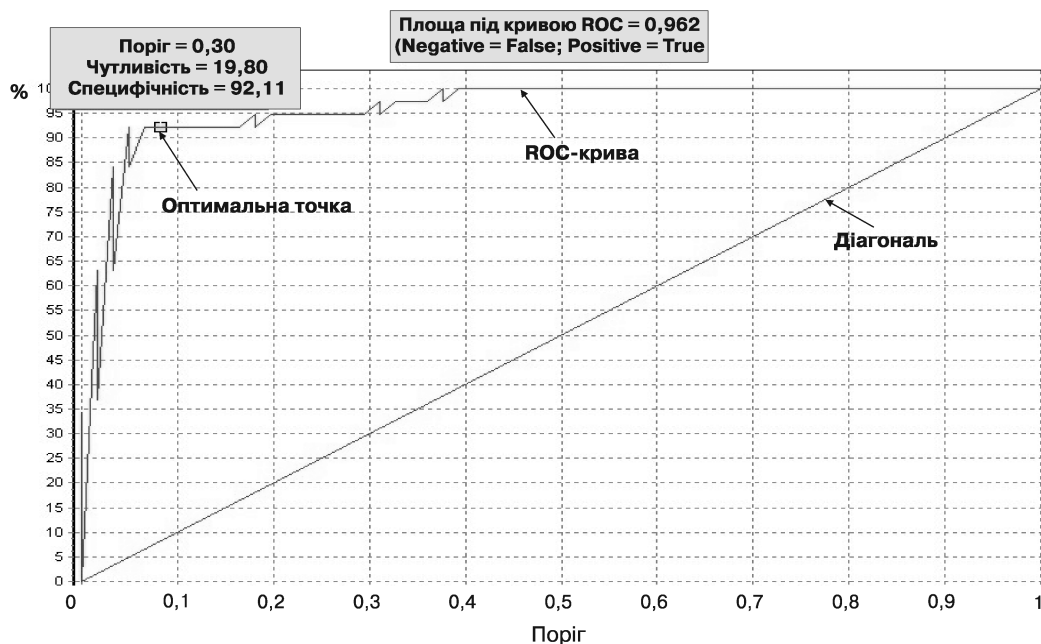


Рис. 2. ROC — крива створеної бальної системи

(рис. 3). Це підтверджує, що ЖМ є одним із органів-мішеней при метаболічному синдромі та атерогенній дисліпідемії, тому можна говорити про холестероз як про системний вияв порушень метаболізму холесте-

рину. Розроблена бальна система значно поліпшує діагностику холестерозу ЖМ. Це відкриває нові можливості щодо призначення раннього адекватного медикаментозного лікування, запобігання розвитку

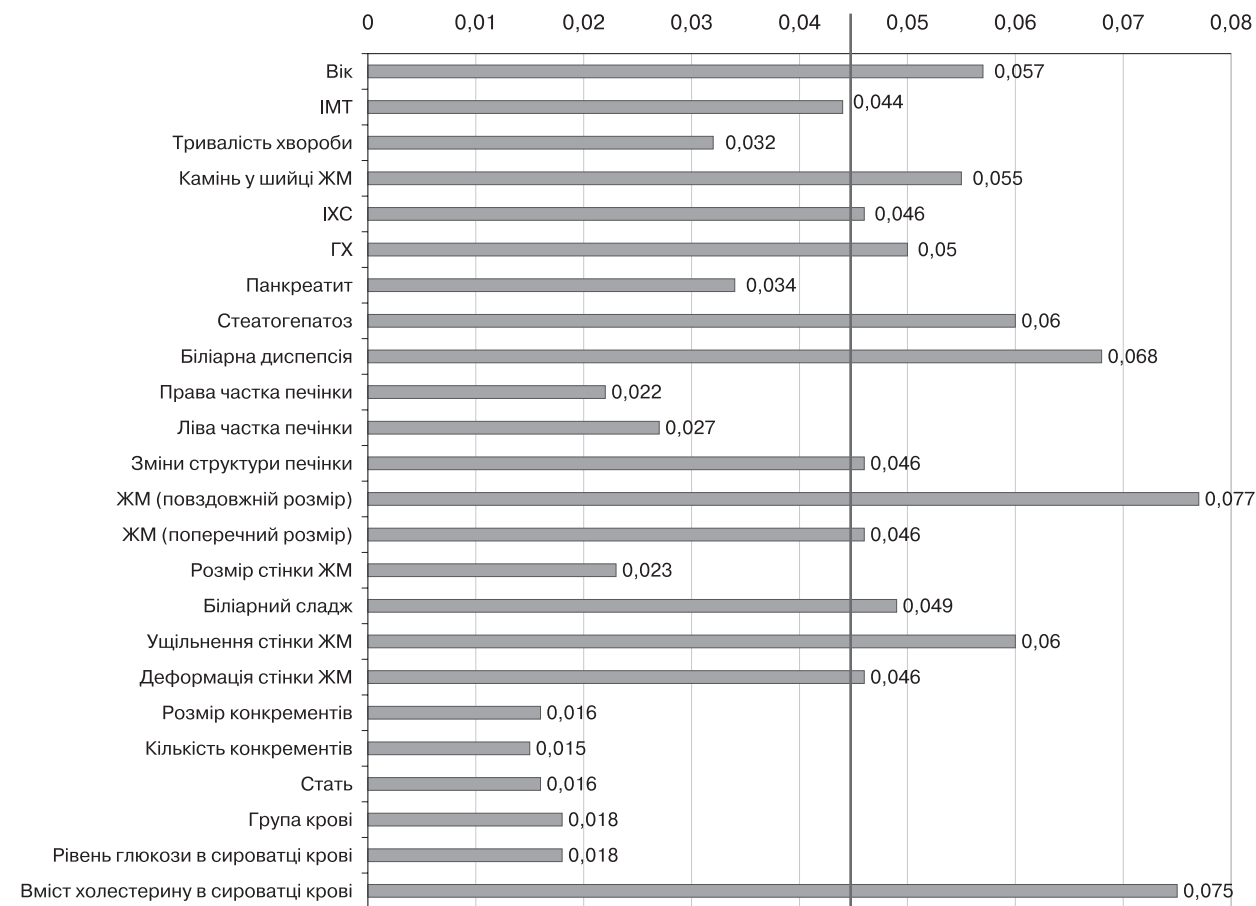


Рис. 3. Відносна значущість окремих показників

Таблиця 2. Спряження для навчальної вибірки для бальної системи, створеної за допомогою логістичної регресії

Фактично	Класифіковано		
	Хронічний холецистит	Холестероз ЖМ	Разом
Хронічний холецистит	28 (93,33%)	10 (14,49%)	38 (38,38%)
Холестероз ЖМ	2 (6,67%)	59 (85,51%)	61 (61,62%)
Разом	30	69	99

Таблиця 3. Спряження для тестової вибірки бальної системи, створеної за допомогою логістичної регресії

Фактично	Класифіковано		
	Хронічний холецистит	Холестероз ЖМ	Разом
Хронічний холецистит	5 (100%)	7 (53,85%)	12 (66,67%)
Холестероз ЖМ	0	6 (46,15%)	6 (33,33%)
Разом	5	13	18

жовчнокам'яної хвороби, її ускладнень та оперативних втручань з цього приводу.

Продемонструємо використання бальної системи діагностики холестерозу ЖМ на прикладі.

До лікаря звернулася пацієнтка М. (37 років) з ІМТ 34, тривалістю жовчнокам'яної хвороби 10 років та біліарною диспепсією. За даними анамнезу та обстеження ІХС, ГХ, хронічний панкреатит, неалкогольний стеатогепатит, камінь у шийці не виявлені. Розмір правої частки печінки 137 мм, розмір лівої — 72 мм, є зміни структури печінки ЖМ розміром 84 × 29 мм, деформований, стінка ущільнена (товщина стінки 3 мм), у порожнині ЖМ є біліарний складж, кількість конкрементів — 1 (розмір 10 мм), група крові 0 (I), показник глюкози — 5,1 ммоль/л, рівень холестерину в сироватці крові — 5,2 ммоль/л. Підраховуємо суму балів:

$10 + 2 + 10 + 8 + 10 + 7 + 10 + 10 + 9 + 10 + 8 + 8 + 10 + 8 + 12 + 8 + 13 + 14 + 12 + 16 + 11 + 10 + 11 + 14 = 241$. Оскільки значення перевищує 233, приймають рішення про наявність у пацієнтки холестерозу ЖМ.

Висновки

Розроблено бальну систему діагностики холестерозу ЖМ з градацією значущості у балах 24 клінічних та лабораторно-інструментальних ознак, які стандартно визначають у пацієнтів при синдромі правого підреб'я в загальноклінічній практиці. За допомогою цієї системи можна встановити зазначену патологію.

Запропонований спосіб діагностики холестерозу ЖМ забезпечив на тестових даних правильне встановлення діагнозу у 83,8% випадків. Його специфічність становить 91,80%, чутливість — 92,11%.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дубровин В.И., Субботин С.А. Оценка значимости признаков на основе многослойных нейронных сетей в задачах диагностики и распознавания // Техническая диагностика.— 2002.— № 1 (3).— С. 66—72.
2. Иванченкова Р.А., Ветшев П.С., Лемина Т.Л. и др. Возможности ультразвукового исследования в диагностике холестероза желчного пузыря // РЖГГК.— 1996.— № 3.— С. 53—57.
3. Савельев В.С., Петухов В.А., Болдин Б.В. Холестероз желчного пузыря.— М.: ВЕДИ, 2002.— 192 с.

4. Alvarez F., Berg R.A., Bianchi F.B. et al. Internationel autoimmune hepatitis group: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis // J. Hepatology.— 1999.— № 31.— С. 929—938.
5. Hosmer D., Lemeshow S. Applied logistic regression.— 2nd edition.— NY: Wiley & Sons, 2000.— 375 p.
6. Liew P.L., Lee Y.C., Lin Y.C. et al. Comparison of artificial neural networks with logistic regression in prediction of gallbladder disease among obese patients // Digestive and Liver Disease.— 2007.— № 39.— P. 356—362.
7. Won-Beom Choi, Sung-Koo Lee, Myung-Hwan Kim et al. A new strategy to predict the neoplastic polyps of the gallbladder based on a scoring system using EUS // Gastrointest Endosc.— 2000.— Vol. 52.— P. 372—379.

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ХОЛЕСТЕРОЗА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ**М.Б. Щербинина, Е.В. Закревская, О.Г. Байбуз, Т.Г. Емельяненко**

В целях улучшения диагностики холестероза желчного пузыря (ЖП) на основании логистической регрессии разработана балльная система, которая содержит 24 клинических и лабораторно-инструментальных показателя, стандартно определяемых у пациентов при болевом синдроме в правом подреберье. Используются результаты специальных клинических наблюдений с морфологическим подтверждением наличия холестероза ЖП или хронического калькулезного холецистита после холецистэктомии. Данные представлены независимыми количественными ($n = 12$) и качественными ($n = 12$) показателями с градацией каждого в баллах. Если сумма баллов меньше 233, то холестероз ЖП маловероятен, если больше 233, то диагностируют холестероз ЖП. Предложенный способ диагностики холестероза ЖП на тестовых данных обеспечил правильную постановку диагноза в 83,8% случаев. Специфичность диагностики холестероза ЖП составляет 91,80%, чувствительность — 92,11%.

OPTIMIZATION OF DIAGNOSIS OF GALL-BLADDER CHOLESTEROSIS**M.B. Shcherbinina, O.V. Zakrevskaya, O.G. Baybuz, T.G. Yemelianenko**

To improve the diagnosis of gall-bladder (GB) cholesterosis the score system has been worked out on the basis of logistic regression which consists of 24 standard clinical and laboratory-instrumental parameters usually measured in patients at pain syndrome in right hypochondrium. The results of specially performed clinical observations with morphological confirmation of GB cholesterosis and chronic calculous cholecystitis after cholecystectomy were used. Data were presented by independent quantitative ($n = 12$) and qualitative ($n = 12$) parameters with score gradation of each parameter. If sum of balls is less than 233 — GB cholesterosis is improbable; if sum is more than 233 — is diagnosed. The proposed method of diagnosis of GB cholesterosis on test data led to right diagnosis in 83.8% cases. The specificity of this method of diagnosis of GB cholesterosis is 91.80%, sensitiveness — is 92.11%.