



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **30649** (13) **U**
(51) МПК (2006)
A61B 5/20МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**видається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ХОЛЕСТЕРОЗУ ЖОВЧНОГО МІХУРА**

1

2

(21) u200710511

(22) 24.09.2007

(24) 11.03.2008

(72) ЩЕРБІНІНА МАРИНА БОРИСІВНА, UA,
ЗАКРЕВСЬКА ОЛЕНА ВАЛЕНТИНІВНА, UA,
БАЙБУЗ ОЛЕГ ГРИГОРОВИЧ, UA, ЄМЕЛ'ЯНЕНКО
ТЕТЯНА ГЕОРГІЇВНА, UA(73) ЩЕРБІНІНА МАРИНА БОРИСІВНА, UA,
ЗАКРЕВСЬКА ОЛЕНА ВАЛЕНТИНІВНА, UA,
БАЙБУЗ ОЛЕГ ГРИГОРОВИЧ, UA, ЄМЕЛ'ЯНЕНКО
ТЕТЯНА ГЕОРГІЇВНА, UA

(56)

(57) Спосіб діагностики холестерозу жовчного міхура, що включає оброблення методом логістичної регресії 24 клінічних та лабораторно-інструментальних показників, який відрізняється тим, що на основі коефіцієнтів логістичної регресії складають бальну систему діагностики, за допомогою якої роблять висновок щодо наявності патології.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме, гастроентерології, й може бути використана з метою діагностики холестерозу жовчного міхура (ЖМ).

Раннє виявлення та адекватне лікування холестерозу ЖМ має величезне клінічне значення внаслідок можливості модифікації цього стану у жовчнокам'яну хворобу. Проте найчастіше лікарям стає відомо про наявність холестерозу ЖМ лише за результатами морфологічного дослідження після видалення органу. Труднощі зазначеного діагнозу пов'язані з малоспецифічною клінічною симптоматикою та необхідністю застосовування додаткових методів дослідження. Тому є потреба у розробці сучасних способів, що дозволять покращити діагностування цього захворювання.

Сьогодні провідне місце для визначення холестерозу ЖМ посідає екстракорпоральне ультразвукове дослідження (УЗД). Цей метод найбільш розповсюджений в клінічній практиці завдяки неінвазивності, відсутності протипоказань та побічних явищ, а також доступності за вартістю [1]. Проте його суттєвим недоліком є те, що за даними стандартного УЗД до холецистектомії встановити діагноз вдається лише у 6% хворих [2]. Виконання певних умов при УЗД дозволяє підвищити виявлення цієї патології ЖМ. Так, відомий спосіб діагностики холестерозу ЖМ шляхом знайдення при УЗД регіонального ущільнення стінки органу з подальшим зниженням режиму роботи апарату [2]. Відомий також спосіб

діагностики холестерозу ЖМ за допомогою УЗД, що базується на сукупності даних: вимірній щільності стінки ЖМ з будівництвом еходенситометричної кривої, оцінці гомогенності тканини ЖМ та його скоротливості із застосуванням пероральних стимуляторів [3]. Разом з тим зазначені способи діагностики базуються 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 тендерні, вікові, антропометричні, зміни ліпідного та вуглеводного обміну, сполучення з іншими захворюваннями, що мають подібні порушення обміну речовин, тощо. Крім того використання цих способів обмежується труднощістю та довготривалістю процедури дослідження, певною складністю при будівництві еходенситометричної кривої. Тому холестероз ЖМ залишається рідким клінічним діагнозом.

Відомі способи діагностики деяких захворювань з урахуванням вагомості окремих клінічних ознак та лабораторно-інструментальних показників на підставі бальної шкали діагностики. Такі моделі застосовуються у діагностиці автоімунного гепатиту [4], при прогнозуванні малігнізації поліпів ЖМ [5], тощо.

Найближчим за технічною сутністю до способу, що пропонується, є спосіб прогнозування поліпів ЖМ у тучних пацієнтів, розроблений за

(13) **U**(11) **30649**(19) **UA**

допомогою логістичної регресії [6]. Цей спосіб прийнято за найближчий аналог.

Суттєвим недоліком найближчого аналогу є, перш за все, неможливість проведення диференціювання окремої патології ЖМ, а саме, визначення холестерозу ЖМ. Крім того відсутні градації клінічних ознак, що обмежує практичне використання зазначеного способу.

В основу корисної моделі покладено завдання розробити такий спосіб діагностики холестерозу ЖМ, який дозволив би визначати його у пацієнтів за сукупністю клінічних ознак та результатів інструментально-лабораторних досліджень, які стандартно використовуються в загальноклінічній практиці. При цьому впровадження та здійснення способу, що пропонується, не повинно бути складним та дорогим, але дозволило б забезпечити неінвазивність, високу інформативність, не потребувало би значного терміну проведення обстеження пацієнтів за часом та забезпечило би високу достовірність оцінки наявності чи відсутності даної патології.

Поставлене завдання, згідно корисної моделі, досягається тим, що за даними, які традиційно отримує лікар при обстеженні пацієнтів з синдромом правого підребер'я, із врахуванням градації 24 клінічних та лабораторно-інструментальних показників розроблена бальна система, за якою можлива діагностика холестерозу ЖМ.

У розробці способу діагностики, що пропонується, була використана логістична регресія [7, 8]. На результатах спеціально проведених клінічних спостережень з морфологічним підтвердженням наявності холестерозу ЖМ чи хронічного калькульозного холециститу після холецистектомії. Вхідні дані були внесені до таблиць за допомогою пакету Microsoft Excel. Для оцінки якості моделі вибірка пацієнтів, що досліджувалась, була поділена на 2 частини: 1-а, що навчає, та 2-а - тестова. На навчальній вибірці розроблено модель логістичної регресії, на тестовій - перевірено її якість. Навчальна вибірка представлена 99 особами, з яких у 53 встановлено діагноз холестерозу ЖМ, у 46 - діагноз хронічного калькульозного холециститу. Тестування системи проведено на 25 особах, серед яких 15 хворих на холестероз ЖМ, 10 - на хронічний калькульозний холецистит. У збудованій моделі діагноз є залежною дихотомічною перемінною, а саме, приймає 2 значення: наявність або відсутність холестерозу ЖМ (1 та 0 відповідно).

Дані, які вивчались, були представлені незалежними кількісними ($n=12$) та якісними ($n=12$) показниками. Як незалежні кількісні показники оцінювались: вік; індекс маси тіла (ІМТ); тривалість перебігу захворювання; розміри печінки (права, ліва доля); розміри ЖМ (поздовжній, поперечний розмір); товщина стінки ЖМ; кількість конкрементів; розміри конкрементів (при наявності декількох конкрементів обрано максимальний розмір); глюкоза та загальний холестерин сироватки крові. Для всіх кількісних показників

була підтверджена гіпотеза про нормальний закон розподілу даних.

Незалежні якісні показники є дихотомічними, а саме, можуть приймати 2 значення: наявність або відсутність ознаки (1 та 0 відповідно). Серед них досліджувались стать пацієнта; наявність супутніх захворювань (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. Окремо класифікований показник групи крові, оскільки він не є дихотомічним, а поділяється на 4 групи.

Завдання класифікації було вирішено за побудованою моделлю, на підставі якої була розроблена бальна система, що забезпечує підтримку ухвалення рішення лікарем при постановці діагнозу.

Для побудови шкали всі кількісні були перекодовані в номінальні. Вік: менше 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: менше 25 - 1; від 25 до 29,9 - 2; від 30 до 34,9 - 3; 35 та більше - 4.

Тривалість перебігу захворювання: менше 2 років - 1; від 2 до 9 років 11 місяців - 2; від 10 до 19 років 11 місяців - 3; 20 років та більше - 4.

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

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

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

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

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

Кількість конкрементів 0 - 0; 1 - 1; 2-2; декілька - 3; багато - 4.

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

Рівень глюкози сироватки крові: менше 4 - 1; від 4,0 до 4,4 - 2; від 4,5 до 4,9 - 3; 5,0 до 5,4 - 4; 5,5 та більше - 5.

Рівень холестерину сироватки крові: менше 4,2 - 1; від 4,2 до 5,2 - 2; від 5,2 до 6,2 - 3; 6,2 та більше - 4.

Як поріг відсікання обрано значення 0,30 (Фіг.1), що дозволяє врахувати максимум специфічності (91,80%) та чутливості (92,11%).

З урахуванням того, що значення порога відсікання дорівнює 0,30, відповідно, якщо модель

логістичної регресії має вигляд
$$p = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$
, де $y = a_0 + a_1x_1 + \dots + a_{24}x_{24}$, то звідси $y = \ln \frac{p}{1-p}$,

тобто при $y \geq -0.8473$ приймається рішення про наявність у пацієнта холестерозу ЖМ, у протилежному випадку гіпотеза про наявність холестерозу ЖМ відкидається. Виключимо вільний член з рівняння $y = a_0 + a_1x_1 + \dots + a_{24}x_{24}$, тоді

при $y \geq -3.08$ приймається рішення про наявність холестерозу ЖМ. Для зручності використання коефіцієнтів логістичної регресії вони були перетворені до виду, що не містить від'ємні значення, наступним чином. Мінімальне значення коефіцієнта логістичної регресії, яке дорівнює -9,7158, віднімається від всіх коефіцієнтів, тому отримана сума коефіцієнтів збільшується на $9,7158 \cdot 24 = 233,1792$. Після округлення до цілого числа, значення порога відсікання дорівнює 233. Таким чином, якщо сума отриманих балів менше 233, то холестероз ЖМ маловірогідний, якщо більше 233, то діагноз холестерозу ЖМ є ймовірним. Значення обчислених коефіцієнтів, а також обчислені за їх допомогою бали наведені в Таблиці 1.

Для оцінки якості створеної математичної моделі використовували ROC (Receiver Operator Characteristic) - криву (Fig.2).

Крім цього для оцінки якості отриманої моделі використовували аналіз таблиць спряженості. Таблиця будувалась 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 становить 16,2%).

Продемонструємо використання бальної системи діагностики холестерозу ЖМ на прикладі.

До лікаря звернулася пацієнтка М., 37 років, з ІМТ рівним 34, тривалістю перебігу жовчнокам'яної хвороби 10 років та наявністю біліарної диспепсії. За даними анамнезу та обстеження ІХС, ГХ, хронічний панкреатит, неалкогольний стеатогепатит, камінь в шийці відсутні. Розмір правої долі печінки рівний 137мм, розмір лівої долі печінки - 72мм, наявні зміни структури печінки, ЖМ розміром 84×29мм, деформований, стінка ЖМ ущільнена, товщиною стінки 3мм, в порожнині ЖМ є біліарний складж, кількість конкрементів - 1, розмір конкременту 10мм, група крові 0 (І), показник глюкози 5,1ммоль/л, рівень холестерину сироватки крові 5,2ммоль/л. Тоді за бальною системою складається значення: $10+2+10+8+10+7+10+10+9+10+8+8+10+8+12+8+13+14+12+16+11+10+11+14=241$.

Оскільки значення перевищує 233, приймається рішення про наявність у пацієнтки холестерозу ЖМ.

Таким чином, спосіб діагностики холестерозу ЖМ, що пропонується, відрізняється від найближчого аналога тим, що за допомогою логістичної регресії розроблено бальну систему з градацією у балах 24 клінічних та лабораторно-інструментальних ознак, які стандартно визначаються у пацієнтів при синдромі правого підбер'я в загальноклінічній практиці та дозволяє встановити наявність або відсутність цієї

патології. Якщо загальна сума отриманих балів менше 233, то холестероз ЖМ не діагностується, якщо більше зазначеного числа, то діагностується холестероз ЖМ.

Запропонований спосіб діагностики холестерозу ЖМ забезпечив на тестових даних правильну постановку діагнозу у 83,8% випадків. Специфічність цього способу діагностики холестерозу ЖМ складає 91,80%, чутливість - 92,11%.

Розроблена бальна система значно покращує діагностику холестерозу ЖМ. Це відкриває нові можливості щодо призначення адекватного медикаментозного лікування, запобігання розвитку жовчнокам'яної хвороби, її ускладнень та оперативних втручань з цього приводу.

Джерела інформації:

1. Савельев В.С., Петухов В.А., Болдин Б.В. Холестероз желчного пузыря. - М.: ВЕДИ, 2002.- 192с.

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. Способ диагностики холестероза желчного пузыря: Пат. 2144788 России, МПК А 61 В 8/00, 8/12 / Яблоков Е.Г., Петухов В.А., Кузнецов М.Р. и др. - Заявл. 1997; Опубл. 27.01.00. Бюл. №3.

4. Alvarez F., Berg R.A., Bianchi F.B. et al. International autoimmune hepatitis group: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis // J. Hepatology. - 1999. - №31. - с.929-938.

5. 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.

6. P.L. Liew, Y.C. Lee, Y.C. Lin et al. Comparison of artificial neural networks with logistic regression in prediction of gallbladder disease among obese patients // Digestive and Liver Disease. - 2007. - №39. - 356-362.

7. 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.

8. Hosmer D., Lemeshow S. Applied logistic regression / 2nd edition. - NY: Wiley & Sons.-2000.- 375p.

Дискримінантна шкала діагностики холес

Незалежні змінні	Коефіцієнти логістичної
1	2
Вік [†]	
<30 років	-9.7158
Від 30 до 39 років	-7.7726
Від 40 до 49 років	-5.8295
Від 50 до 59 років	-3.8863
Від 60 до 69 років	-1.9432
≥70	0

ІМТ ²	от 4,5 до 4,9	1.8426
<25	от 5 до 5,4	0.92128
від 25 до 29.9	≥5,5	0
від 30 до 34.9	Стать	чоловіки 1.403
≥35		жінки
Тривалість захворювання ³	Камінь в шийці	наявний 28.06
<2 років		відсутній
від 2 до 9 років 11міс.	ІХС	наявна -2.499
від 10 до 19 років 11міс.		відсутня
≥20	ГХ	наявна 0.6387
Розміри правої доли печінки ⁴		відсутня
<110мм	Панкреатит	наявний 1.855
від 110 до 119мм		відсутній
від 120 до 129мм	Стеатогепатоз	наявний -1.043
від 130 до 139мм		відсутній
від 140 до 149мм	Зміни структури печінки за даними УЗД	наявні-1.9422
≥150мм		відсутні
Розміри лівої доли печінки ⁵	Наявність міліарної диспепсії	наявна -0.9634
<60мм		відсутня
від 60 до 69мм	Біліарний сладж	наявний 1.890
від 70 до 79мм		відсутній
від 80 до 89мм	Ущільнення стінки ЖМ	наявне 3.143
від 90 до 95мм		відсутнє
≥95мм	Деформація стінки ЖМ	наявна-2.145
Розміри ЖМ, поздовжній ⁶		відсутня
<60мм	Група крові	
від 60 до 69мм	1	0
від 70 до 79мм	2	-0.75712
від 80 до 89мм	3	-1.5142
від 90 до 99мм	4	-2.2714
≥100мм	Константа	
Розміри ЖМ, поперечний ⁷		
<25мм		
від 25 до 29мм		
від 30 до 34мм		
від 35 до 39мм		
від 40 до 44мм		
≥45мм		
Товщина стінки ЖМ ⁸		
<4мм		
від 4 до 4.9мм		
≥5мм		
Кількість конкрементів ⁹		
відсутні		
1		
2		
декілька		
багато		
Розміри конкрементів ¹⁰		
<5мм		
від 5 до 14мм	1.7832	11
від 15 до 24мм	0.89159	11
25мм≥	0	10
Холестерин сироватки 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 сироватки крові ¹²		
<4	3.6851	13
от 4 до 4,4	2.7638	12

Прим. коефіцієнти логістичної регресії обчислені¹ у порівнянні з³ у порівнянні з тривалістю ≥20 років;⁴ у порівнянні з розміром ≥110мм;⁶ у порівнянні з розміром ≥100мм;⁷ у порівнянні з розміром ≥100мм;⁹ у порівнянні з наявністю безлічи конкрементів;¹⁰ у порівнянні з вмістом холестерину <4,2ммоль/л;¹² у порівнянні з показником глікемією



