



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **54181** (13) **U**
(51) **МПК (2009)**
A61B 5/00
G01N 33/48

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ СКРИНІНГОВОЇ ДІАГНОСТИКИ ХОЛЕСТЕРОЗУ ЖОВЧНОГО МІХУРА У ХВОРИХ НА ЖОВЧНОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ

1

2

(21) u201006169

(22) 21.05.2010

(24) 25.10.2010

(46) 25.10.2010, Бюл.№ 20, 2010 р.

(72) ЩЕРБІНІНА МАРИНА БОРИСІВНА, ЗАКРЕВ-
СЬКА ОЛЕНА ВАЛЕНТИНІВНА, БАЙБУЗ ОЛЕГ
ГРИГОРОВИЧ, ЄМЕЛЬЯНЕНКО ТЕТЯНА ГЕОРГІ-
ЄВНА

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА ІНСТИТУТ ГАСТРО-
ЕНТЕРОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ

(57) Спосіб діагностики холестерозу жовчного міхура у хворих на жовчнокам'яну хворобу з використанням логістичної регресії, який **відрізняється** тим, що за допомогою штучних нейронних мереж виділяють 6 найбільш значущих для діагностики зазначеної патології клінічних та ультразвукових показників серед тих, які стандартно визначаються у пацієнтів з больовим синдромом у правому під-ребер'ї, та розроблена бальна система з оцінкою їх вагомості у балах.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме, гастроентерології, й може бути використана з метою діагностики холестерозу жовчного міхура (ЖМ) у хворих на жовчнокам'яну хворобу (ЖКХ).

Останні роки занепокоєння медичної громадськості викликає зростання біліарних захворювань. Так, за даними статистики серед населення України за період 1997-2006 рр. темп приросту поширеності хронічного холециститу і холангіту складає 56,1 %, ЖКХ - 97,5 %. Ця група недуг представляє неепідемічну хронічну патологію. Проте велика кількість людей мають тривалі страждання з її приводу, що значно погіршує якість їх життя. Саме ця група захворювань зумовлює зростання економічних витрат для всього суспільства та розглядається як важкий тягар для системи охорони здоров'я.

На цей час величезне значення в усьому світі надається ранній діагностиці захворювань, яка надає можливість своєчасного лікування та запобігання розвитку ускладнень. Особливу увагу приділяють виділенню ознак та симптомів які би вказували на ймовірність розвитку захворювання у людині на доморбідному етапі. Це б дозволило розробити низку профілактичних заходів спрямованих на зниження рівня патології в суспільстві, та як наслідок, зменшити витрати на лікування в майбутньому. Рання діагностика холестерозу ЖМ дозволить на модифікувати перебіг ЖКХ.

У медицині існують способи діагностики захворювань з урахуванням значення окремих клінічних даних і лабораторно-інструментальних показників на підставі бальної шкали діагностики. Такі

моделі застосовуються в діагностиці автоімунного гепатиту [1], при прогнозуванні малігнізації поліпів ЖМ [2], при прогнозуванні розвитку ЖКХ у огрядних пацієнтів [3] і ін. Методології побудови бальних систем включають статистичні технології, візуалізацію даних, аналіз зв'язків і їх порівняльне вивчення. Одним з традиційних статистичних підходів, який використовується при вирішенні класифікаційних завдань і прогнозування, є логістична регресія (ЛР) [3, 4]. Також широко відомі штучні нейронні мережі (ШНМ), які дозволяють виявити складні зв'язки серед численних показників, визначити їх інформативність і зменшити помилку класифікації [5].

Найближчим за технічною сутністю до способу, що пропонується, є спосіб діагностики холестерозу ЖМ, розроблений за допомогою логістичної регресії [6]. Цей спосіб обрано за прототип.

Суттєвим недоліком прототипу є, перш за все, складність в повсякденному користуванні за рахунок необхідності аналізу 24 критеріїв, що обмежує практичне використання зазначеного способу.

В основу корисної моделі покладено завдання розробити такий спосіб діагностики холестерозу ЖМ у хворих на ЖКХ, який дозволив би визначати його у пацієнтів за невеликою сукупністю клінічних ознак та результатів інструментально-лабораторних досліджень, які стандартно використовуються в загально-клінічній практиці. При цьому впровадження та здійснення способу, що пропонується, дозволило б забезпечити неінвазивність, високу інформативність, не потребувало би значного терміну проведення обстеження пацієн-

(13) **U**
(11) **54181**
(19) **UA**

тів 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 6 клінічних та ультразвукових показників розроблена бальна система, за якою можлива діагностика холестерозу ЖМ у хворих на ЖКХ.

У розробці способу діагностики, що пропонується, була використана ЛР та додатково ШНМ [4, 5]. На результатах спеціально проведених клінічних спостережень з морфологічним підтвердженням наявності холестерозу ЖМ чи хронічного калькульозного холециститу після холецистектомії у 124 пацієнтів з ЖКХ (17 чоловіків, 107 жінок) у віці від 25 до 77 років. Група ЖКХ у поєднанні з сінчасним холестерозом ЖМ складала 68 пацієнтів (10 чоловіків, 58 жінок), середній вік $54,7 \pm 1,1$ р. (чоловіки $52,4 \pm 3,56$ р., жінки $55,1 \pm 1,2$ р.). Група ЖКХ з хронічним холециститом 56 (7 чоловіків і 49 жінок), середній вік $52,9 \pm 2,2$ р. (чоловіки $59,5 \pm 5,3$ г., жінки $51,9 \pm 2,4$ р.).

Пацієнти були випадковим чином розбиті на дві вибірки: 1-а - навчальна, 2-а - тестова. На навчальній вибірці розроблена бальна система, на тестовій - перевірена її якість. Навчальна вибірка представлена 99 пацієнтами, з яких 53, - з холестерозом ЖМ, 46 - з хронічним холециститом. Тестування системи проведене на 25 особах (15 - з холестерозом ЖМ, 10 - з хронічним холециститом). Вхідні дані були внесені до таблиць Microsoft Excel.

Аналізовані дані були представлені незалежними кількісними ($n=12$) і якісними ($n=12$) показниками. Як незалежні кількісні показники оцінювалися: вік; індекс маси тіла; тривалість перебігу захворювання; розміри печінки (права, ліва доля); розміри ЖМ (поздовжній, поперечний); товщина стінки ЖМ; кількість конкрементів; розміри конкрементів (за наявності декількох конкрементів вибраний максимальний розмір); глюкоза і загальний холестерин сироватки крові. Залежним показником виступав поставлений діагноз, що приймає значення 0 або 1 (відсутність або наявність холестерозу ЖМ відповідно).

Для побудови бальної шкали всі кількісні змінні були перекодовані в бали за порядковою шкалою (табл.1).

Серед незалежних якісних показників досліджувалися стать пацієнта; наявність супутніх захворювань: ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба (ГХ); стеатогепатоз; хронічний панкреатит, зміни структури печінки, наявність біліарної диспепсії; біліарного сладжа; ущільнення стінки ЖМ; деформація стінки ЖМ; наявність каменя в шийці ЖМ. Незалежні якісні показники є бінарними, а саме, можуть приймати 2 значення: наявність або відсутність ознаки (1 і 0 відповідно). Окремо класифікували показник групи крові, оскільки він розділяється на 4 групи.

Перевірка нормальності розподілу кількісних показників виконувалася в системі "Statistica 6.0" за допомогою критеріїв Шапіро-Уїлкса і Колмогорова-Смирнова з поправкою Лілліфорса.

Для оцінки значущості показників використана ШНМ з одним прихованим шаром (метод навчання ШНМ - метод зворотного розповсюдження помилок [6]). Для вибору архітектури ШНМ використовувався модуль Neural Networks системи "Statistica 6.0".

Множинний аналіз, проведений за допомогою рівняння ЛР в пакеті «Deductor» [7]:

$$z = \frac{1}{1 + e^{-(a_0 + a_1 x_1 + a_2 x_2 + \dots + a_m x_m)}}, \quad (1)$$

де x_1, x_2, \dots, x_m - незалежні показники (наприклад вік), a_0, a_1, \dots, a_m - коефіцієнти моделі що знаходили, тобто значення пропорційні внеску кожного показника, z - діагноз, що приймає значення на відрізьку $[0;1]$. При значенні z близькому до значення 0 діагностується хронічний холецистит, а до 1 - холестероз ЖМ. Для визначення «близькості» значення z к 0 або 1 використовується число - значення порогу відсікання (z_{omc} , $z_{omc} \in [0;1]$). Якщо $z \leq z_{omc}$, то діагностується хронічний холецистит, при $z > z_{omc}$ - холестероз ЖМ. Як поріг відсікання вибиралося значення, для якого специфічність і чутливість моделі співпали.

Чутливість моделі визначали як кількість осіб з морфологічно встановленим діагнозом холестерозу ЖМ. Специфічність моделі визначали як кількість осіб з негативним результатом серед пацієнтів з морфологічно підтвердженою відсутністю холестерозу ЖМ.

Оцінка якості отриманих бальних систем проведена за допомогою аналізу таблиць зв'язаності, побудованих на підставі результатів діагностики бальною системою і морфологічно підтвердженням діагнозом. Також використана ROC (Receiver Operator Characteristic) - крива. Значення площі фігури, яка обмежена ROC-кривою - коефіцієнт AUC (Area Under Curve), визначає якість моделі ЛР, яке характеризується як: відмінна ($0.9 \leq AUC < 1.0$), дуже добра ($0.8 \leq AUC < 0.9$), добра ($0.7 \leq AUC < 0.8$), середня ($0.6 \leq AUC < 0.7$), незадовільна ($0.5 \leq AUC < 0.6$).

Оцінка значення впливу окремих ознак проведена за допомогою ШНМ показала, що серед 24 показників, що були досліджені, найбільш значущими виявились: вік, ГХ, стеатогепатоз, біліарна диспепсія, розміри ЖМ, ущільнення стінки, наявність каменя в шийці ЖМ (рис. 1).

На підставі виділених ознак розроблена бальна система за допомогою рівняння ЛР (1). Було враховано 3 клінічні (вік, наявність у хворого ГХ, біліарної диспепсії) і 3 ультразвукові ознаки (стеатогепатоз, сладж, подовжній розмір ЖМ, ущільнення стінки ЖМ). Показник наявності каменя в шийці не використовувався, оскільки така клінічна ситуація вимагає термінового хірургічного втручання. Значення коефіцієнтів ЛР, а також обчислені на їх основі бали, наведені в табл. 2. При сумі отриманих балів 12 і більш діагностується холестероз ЖМ. Чутливість розробленої моделі - 63,77 %, специфічність - 63,41 %. Площа під ROC-кривою бальної моделі дорівнює 0,720, тобто якість класифікації може бути оцінена як добра (рис. 2). Бальна система забезпечує правильне встановлення діагнозу в 68 % випадків.

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 137 мм, розмір лівої долі печінки - 72 мм, наявні зміни структури печінки, ЖМ розміром 84х29 мм, деформований, стінка ЖМ ущільнена, товщиною стінки 3 мм, в порожнині ЖМ є біліарний складж, кількість конкрементів - 1, розмір конкременту 10 мм, група крові 0 (I), показник глюкози 5,1 ммоль/л, рівень холестерину сироватки крові 5,2 ммоль/л. Тоді за бальною системою складається значення: 1+0+5+4+2+4=16.

Оскільки значення перевищує 12, приймається рішення про наявність у пацієнтки холестерозу ЖМ.

Таким чином, спосіб діагностики холестерозу ЖМ, що пропонується, відрізняється від найближчого аналога тим, що за допомогою ШНМ зменшено кількість клінічних та лабораторно-інструментальних ознак до 6 найбільш значущих, які враховуються для встановлення діагнозу холестерозу ЖМ у хворих на ЖКХ, що робить запропоновану бальну систему зручною у використанні в загально-клінічній практиці. Цей спосіб забезпечив правильну постановку діагнозу холестерозу ЖМ в 68 % випадків (специфічність - 63,41 %, чутливість - 63,77 %).

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

ЖКХ, її ускладнень та оперативних втручань з цього приводу.

Запропонована діагностична модель за усіма належними їй ознаками відповідає умові "промислова придатність", може бути використана у гастроентерології та рекомендована для клінічного застосування.

Джерела інформації:

1. 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.

2. 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.

3. 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.

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

5. Круглов В.В., Борисов В.В. Искусственные нейронные сети. Теория и практика. М.: Горячая линия - Телеком; 2002.

6. Пат. на корисну модель № 30649 Україна (UA) МПК (2006) А61В 5/20: Спосіб діагностики холестерозу жовчного міхура / М.Б. Щербиніна, О.В. Закревська, О.Г. Байбуз, Т.Г. Ємеляненко (UA); - номер заявки у 200710511 - Заявл. 24.09.07. Опубл. 11.03.08, Бюл.№ 5.

7. Лаборатория BaseGroup // Доступно с: <<http://basegroup.ru>>

Таблица 1

Відповідність кількісних змінних балам

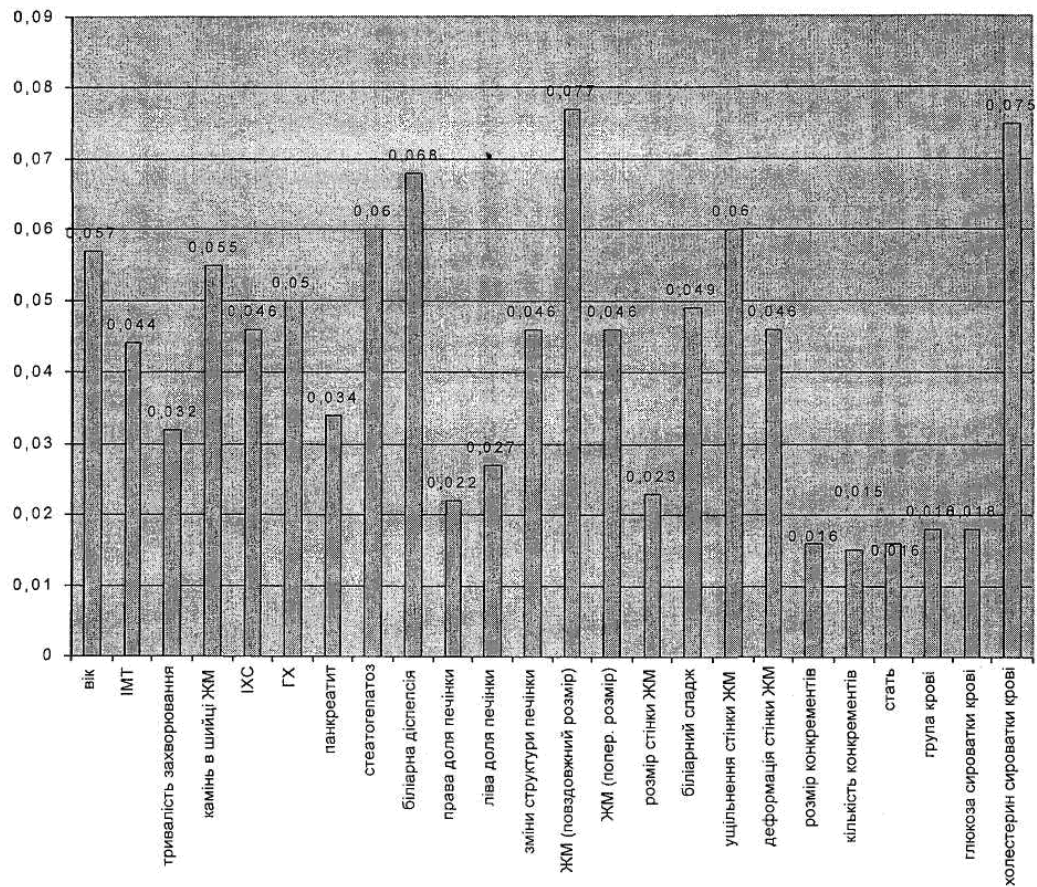
Показник, од. виміру	Бали						
	0	1	2	3	4	5	6
Вік, роки	–	<30	30-39	40-49	50-59	60-69 лет	70≤
ІМТ	–	<25	25-29,9	30-34,9	35≤	–	–
Тривалість захворювання, роки	–	<2	2-9	10-19	20≤	–	–
Розмір правої долі печінки, мм	–	<110	110-119	120-129	130-139	140-149	150≤
Розмір лівої долі печінки, мм	–	<60	60-69	70-79	80-89	90-94	95≤
Поздовжній розмір ЖМ, мм	–	<60	60-69	70-79	80-89	90-99	100≤
Поперечний розмір ЖМ, мм	–	<25	25-29	30-34	35-39	40-44	45≤
Товщина стінки ЖМ, мм	–	<4	4-4,9	5≤	–	–	–
Кількість конкрементів	0		2	3-10	11≤	–	–
Розміри конкрементів, мм	–	<5	5-14,9	15-24,9	25≤	–	–
Рівень глюкози сироватки крові, ммоль/л	–	<4	4,0-4,4	4,5-4,9	5,0-5,4	5,5≤	
Рівень ЗХС сироватки	–	<4,2	4,2-5,1	5,2-6,1	6,2≤	–	–

7	54181	8
тки крові, ммоль/л		

Таблиця 2

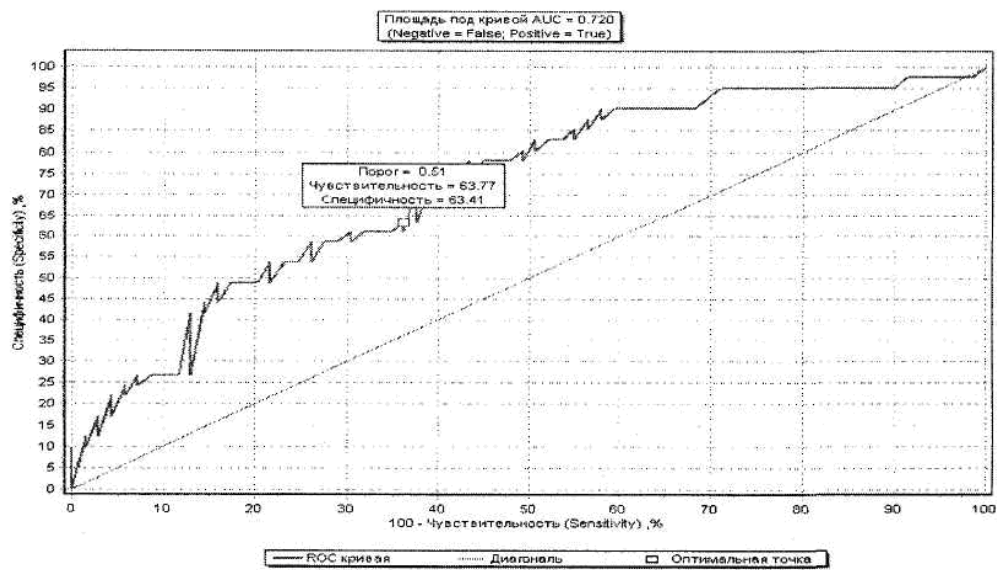
Бальна шкала діагностики холестерозу ЖМ

Показник	Коефіцієнти логістичної регресії	Бали
1. Вік		
менше 30 років	0	0
30 до 39 років	0,23	1
40 до 49 років	0,46	2
50 до 59 років	0,68	3
60 до 69 років	0,91	5
Від 70 та більше	1,14	6
2. ГХ		
відсутня	0	0
наявна	0,65	3
3. Біліарна диспепсія		
відсутня	0	0
наявна	1,01	
4. Розмір ЖМ поздовжній		
менше 60 мм	0	0
60 до 69 мм	0,24	1
70 до 79 мм	0,48	2
80 до 89 мм	0,72	4
90 до 99 мм	0,96	5
100 мм та більше	U9	6
5. Сладж		
відсутній	0	0
наявний	0,50	2
6. Ущільнення стінки ЖМ		
відсутнє	0	0
наявне	0,75718	4
Константа	2,41	



Відносні ваги окремих показників, що досліджувались

Фіг.1



ROC – кривая балльной системы

Фіг.2

