

Винахід відноситься до області медицини, зокрема, до терапії внутрішніх хвороб, а саме до гастроентерології і може бути використаний для лікування виразкової хвороби.

Як прототип обраний спосіб прогнозування стратегії терапії виразкової хвороби (Л.В. Кудрявцева, В.А. Исаков, И.О. Иваников, П.Л. Щербаков и соавт. Резистентность *H. Pylori* к метронидазолу, кларитромицину и амоксициллину в Москве, Санкт-Петербурге и Абакане в 2001г.; Л.В. Кудрявцева Динамика резистентности штаммов *H. Pylori* к амоксициллину, кларитромицину и метронидазолу в России в 1996 - 2001г. - Педиатрия. - 2002. - №2. - С.61-64), який полягає в тому, що використовують мікробіологічний метод одержання культури *Helicobacter pylori* - НР для визначення чутливості мікроорганізмів до того чи іншого антибактеріального препарату і за допомогою виявлених критеріїв прогнозують стратегію призначуваного лікування.

Ознаками, що збігаються з істотними ознаками запропонованого способу, є: визначення загальноклінічних критеріїв чутливості до лікування.

Причинами, що перешкоджають досягненню очікуваного технічного результату (підвищення ефективності прогнозування) є: застосовуваний мікробіологічний метод поєднаний з певними труднощами, обумовленими необхідністю наявності спеціальних середовищ, оптимальної температури, вологості, якості атмосферного повітря та інших необхідних параметрів, що призводить до того, що ріст колоній мікроорганізмів вдається одержати далеко не завжди; а також результатів приходиться чекати, як правило, не менше 10-14 днів, потрібно наявність спеціальної лабораторії і підготовленого персоналу, що значно сповільнює вибір необхідного курсу лікування даної патології.

В основу винаходу поставлена задача удосконалення способу прогнозування стратегії терапії виразкової хвороби шляхом розробки критеріїв індивідуального прогнозування исходів лікування виразкової хвороби і на їхній основі створення математичної моделі вибору найбільш оптимальної стратегії ерадикаційної терапії.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі прогнозування стратегії терапії виразкової хвороби, що включає визначення загальноклінічних критеріїв чутливості до лікування, відповідно до винаходу, обчислюють показники Нлспр - сприятливого і Нлнспр - несприятливого результату терапії шляхом формування двох лінійних дискримінантних функцій у вигляді математичних формул, що містять перелік інформативних параметрів з урахуванням їх значимості в характеристиці патології, потім показники порівнюють між собою і за максимальним значенням одного з них судять про відповідний результат, після чого коректують схему ерадикаційного режиму.

Обчислення показників, що представляють собою суму визначеного переліку інформативних параметрів, які мають значимість у характеристиці виразкової хвороби за відповідній математичною моделлю з наступним їх порівнянням між собою, дозволяє вірогідно точно розпізнати наслідки лікування: сприятливий - ерадикація і несприятливий - відсутність ерадикації і скоригувати наступну терапію.

Спосіб полягає в наступному.

Перед початком лікування здійснюють прогнозування його результату в конкретного хворого і при пророкуванні несприятливого результату роблять вибір на користь більш ефективного антихелікобактерного режиму для даного пацієнта.

Попередньо здійснюють формалізацію медичних даних.

Відмінні риси між хворими на виразкову хворобу з ерадикацією і відсутністю ерадикації в рамках сформованого простору ознак установлюють частотним аналізом, коли вивчають і зіставляють частоти розподілу відносних величин у відсотках показників дослідження.

У таблиці 1 представлена узагальнена оцінка розподілу градацій загальноклінічних параметрів і показників дослідження в залежності від результату лікування хворих на виразкову хворобу.

Відповідно до табл.1, результат лікування хворих на виразкову хворобу -ВХ визначають такі клінічні характеристики: КФВХДК - клінічна форма виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, КФВХП - клінічна форма виразкової хвороби шлунка, АнтГ - антральний гастрит, АтрГ - атрофічний гастрит, УсклВХ - ускладнення виразкової хвороби, СВХ - спадковість по виразковій хворобі, СХТС - спадковість по хворобах травної системи, 43 - частота загострень, ДихТ - дихальний тест, рН - метрія, БолС - болючий синдром, ХворП - хвороблива пальпація живота, РЕФ - наявність рефлюксів.

Розподіл градацій цих показників дослідження вірогідно залежать від результату лікування.

У таблиці 2 представлена оцінка розходжень загальноклінічних параметрів і показників дослідження в залежності від результату лікування хворих на ВХ.

Розходження між хворими з різними наслідками лікування видно з табл.2. Так, при аналізі діагностичних висновків у хворих з несприятливим результатом лікування вірогідно рідше зустрічаються деякі клінічні форми ВХДК - ерозивний бульбіт і виразка розміром 0,5-1см, вірогідно часто зустрічаються АнтГ і АтрГ, у цілому вірогідно частіше відзначаються ускладнення в анамнезі. Для цих пацієнтів характерна несприятлива спадковість по ВХ і в цілому по інших хворобах травної системи, їм властива велика тривалість захворювання і більш часті рецидиви захворювання, більш високі значення ДихТ і більш низькі величини рН-метрії, велика вираженість БолС і більш часта зустрічаємість ХворП, наявність супуного гастроезофагеального рефлюксу.

Запропонований спосіб оснований на розробці обчислювального методу прогнозування, що представляє собою визначення переліку інформативних параметрів, значимість цих параметрів у характеристиці даної патології;

необхідність розпізнати наслідки лікування: стріятливий - ерадикація і несприятливий - відсутність ерадикації.

У таблиці 3 показаний зв'язок результату лікування хворих на ВХ із загальноклінічними параметрами і показниками дослідження.

З табл.3 випливає, що результат лікування хворих на виразкову хворобу вірогідно пов'язаний із КФВХДК, КФВХШ, АнтГ, АтрГ, УсклВХ, СВХ, СХТС, 43, ДихТ, рН, БолС, ХворП, РЕФ, а зв'язку цих показників дослідження з результатом лікування захворювання описуються достовірними коефіцієнтами кореляції - $p < 0.05$.

Найбільш визнаним математичним методом здійснення класифікації об'єктів дослідження є дискримінантний аналіз.

У табл. 4 показаний зміст лінійних дискримінантних функцій для прогнозування наслідків лікування хворих на ВХ - достовірна модель.

Дискримінантний аналіз припускає розпізнавання при заздалегідь відомій класифікації. У даному випадку необхідно класифікувати хворих на ВХ із сприятливим і несприятливим результатом лікування. Використовують покроковий метод, формують дві достовірні лінійні дискримінантні функції для розпізнавання заздалегідь заданих наслідків лікування ВХ.

Для розпізнавання двох наслідків лікування хворих на ВХ досить враховувати 11 показників дослідження.

Отримані результати представляють у вигляді наступних математичних формул:

$$\text{Нлспр} = -19,4551 + 3,0393 \cdot \text{КФВХШ} + 5,9413 \cdot \text{АнтГ} + 4,8354 \cdot \text{АтрГ} + 0,0321 \cdot \text{УкВХ} + 1,5943 \cdot \text{СВХ} + 0,2579 \cdot \text{СХТС} + 4,6131 \cdot \text{ЧУ} + 2,0017 \cdot \text{ДихТ} + 5,6265 \cdot \text{рН} + 4,3533 \cdot \text{БолС} + 0,4500 \cdot \text{РЕФ};$$

$$\text{Нлнеспр} = -30,6691 + 4,6752 \cdot \text{КФВХШ} + 7,5591 \cdot \text{АнтГ} + 6,2154 \cdot \text{АтрГ} + 0,8154 \cdot \text{УкВХ} + 3,7635 \cdot \text{СВХ} + 3,2886 \cdot \text{СХТС} + 5,3023 \cdot \text{ЧУ} + 3,2696 \cdot \text{ДихТ} + 3,7355 \cdot \text{рН} + 5,1163 \cdot \text{БолС} + 2,0825 \cdot \text{РЕФ}.$$

У наведених формулах Нлспр позначає сприятливий, Нлнеспр - несприятливий результат лікування. Класифікований об'єкт належить до того з прогнозованих наслідків лікування, для якого дискримінантна функція приймає максимальне значення.

Статистичні характеристики сформованих лінійних дискримінантних функцій дозволяють здійснювати розрізнення об'єктів дослідження з класифікованої ознаки. Це підтверджують і результати проведеної класифікації за допомогою розробленого математичного правила в навчальній вибірці: точність розпізнавання сприятливого результату складає 97,3%, а несприятливого - 93,8%. Отже, розпізнавальна здатність отриманої дискримінантної моделі досить висока і дорівнює, в цілому 96,2% збігів з фактичними даними.

Розроблений спосіб прогнозування наслідків лікування хворих на виразкову хворобу був випробуваний у реальних клінічних умовах.

Хворим перед призначенням курсу лікування прогнозувався його результат. Якщо пацієнту передвіщався несприятливий результат лікування, йому відразу ж призначався більш ефективний режим лікування. Серед пацієнтів, яким був спрогнозований сприятливий результат лікування і призначено стандартне лікування в 1,2% випадків після завершення курсу лікування отримано негативний результат. Крім цього, у 1% хворих з передвіщеним негативним результатом лікування навіть після проведення спеціального курсу лікування відзначений несприятливий результат. Тобто, лікування хворих на ВХ з урахуванням прогнозу наслідків лікування дозволяє домогтися сприятливого результату, в цілому в 97,8% випадків. Якщо зіставити досягнуту при клінічних іспитах величину цього параметра з завбільшки навчальній вибірці - 87,7%, то визначають його підвищення на 10,1%. В якості антихелікобактерної терапії розглядалися наступні схеми: інгібітори протонної помпи - ІПП у стандартній дозі 2 рази/доба + кларитроміцин 500мг 2 рази/доба + амоксицилін 1000мг 2 рази/доба; ІПП у стандартній дозі 2 рази/доба + кларитроміцин 500мг 2 рази/доба + метронідазол 500мг 2 рази/доба; квадротерапія - ІПП у стандартній дозі 2 рази/доба + де-нол 120мг 4 рази/доба + тетрациклін 500мг 4 рази/доба + метронідазол 500мг 2 рази/доба; один з ІПП - потрійних режимів з нуклеїном натрію 0,5м 4 рази/доба.

Квадротерапія є терапією резерву і призначають її у випадку невдачі терапії першої лінії. ІПП - потрійний режим у комбінації з нуклеїном натрію також був більш ефективним з ерадикацією НР більше 90% і його доцільно призначати як терапію другої лінії. Антихелікобактерні резервні режими можна також призначати в регіонах зі свідомо відомою високою резистентністю НР до метронідазолу $\geq 40\%$ і кларитроміцину $\geq 15\%$.

Прогнозування результату терапії за допомогою запропонованого способу дозволяє зробити вибір оптимального антихелікобактерного режиму, тобто застосувати одну з чотирьох схем найбільш ефективної антихелікобактерної терапії в пацієнтів із НР (+) ВХ.

Запропонований спосіб ілюструється наступним прикладом його виконання.

Приклад

У хворого Д, 1954р., що страждає на виразкову хворобу до лікування виявлено, що виразка локалізується в шлунку, є супутній антральний і атрофічний гастрит, в анамнезі було ускладнення - шлунково-кишкова кровотеча, є несприятлива сімейна спадковість по виразковій хворобі, високі цифри діагностичного дихального тесту, низька рН шлунка, частота загострення хвороби більше 2 разів на рік, є супутній гастроєзофагеальний рефлюкс, виражений болючий синдром. Наявність цих обтяжливих ознак перебігу виразкової хвороби ми підставляємо одночасно в обох формул:

$$\text{Нлспр} = 52,2006 - 19,4551 = 32,7455$$

$$\text{Нлнеспр} = 76,4926 - 30,6691 = 45,8235.$$

Далі порівнюють отримані показники Нлспр і Нлнеспр, і чим вище величина показника Нлспр, тим краще прогноз результату лікування, і чим вище величина показника Нлнеспр, тим гірше прогноз результату лікування для даного хворого, що змушує застосовувати більш посилену схему терапії.

Більше значення функції з високим ступенем вірогідності вказує, що в даного пацієнта прогноз результату лікування ВХ буде несприятливий через наявність і поєднання багатьох несприятливих ознак перебігу ВХ. Якщо ми підемо по запропонованому шляху, то призначаючи ІПП-потрійний режим з нуклеїном натрію чи квадротерапію - ІПП+Де-нол+Т+М, де Т - тетрациклін, М-метронідазол, як першу лінію терапії, вдасться підвищити ефективність лікування хворих на ВХ на 10,1%.

Якщо не використовувати розроблений спосіб прогнозування, а відразу призначати зазначені схеми антихелікобактерної терапії як першу лінію, то, по-перше, це не завжди виправдано через дорожнечу лікування, а по-друге, застосовуючи найбільш ефективні схеми, ігноруючи показники резистентності НР до препаратів антихелікобактерної терапії чи не провівши розрахунок прогнозу, ми тим самим будемо сприяти росту резистентності НР у даному регіоні і знижувати ефективність терапії.

Запропонований спосіб універсальний і може застосовуватися в будь-якому регіоні для прогнозування наслідків терапії ВХ, асоційованої з НР - хелікобактер пілорі і вибору на основі цього прогнозу найбільш раціональної та оптимальної стратегії ерадикаційної терапії.

Спосіб прогнозування стратегії терапії виразкової хвороби

Параметри				Статистичні характеристики		
				хі-квадрат (χ^2)	р	
Діагностичні заключення:						
Клінічні форми ВХДК				28,72	0,0002	
Клінічні форми ВХШ				11,60	0,009	
Гастрит антральний				4,221	0,04	
Гастрит атрофічний				9,912	0,002	
Дуодено-гастральний рефлюкс				0,552	0,459	
Хронічний холецистит				0,267	0,605	
Хронічний панкреатит				1,036	0,308	
Жовчнокам'яна хвороба				1,141	0,286	
Ускладнення виразкової хвороби				44,88	0,000001	
Стать				0,002	0,963	
Вік				4,528	0,476	
Дані анамнезу:						
Професійні шкідливості				3,467	0,063	
Спадковість по виразковій хворобі				9,186	0,002	
Спадковість по хворобам травної системи				8,459	0,003	
Спадковість по ІХС				2,727	0,089	
Алергічні реакції на лікарські препарати				0,383	0,536	
Алергічні реакції на інші речовини				0,479	0,489	
Вживання алкоголю				1,206	0,272	
Куріння				2,886	0,089	
Нераціональне харчування				0,323	0,570	
Підвищені стресові впливи				1,071	0,301	
Тривалість хвороби				4,274	0,232	
Частота загострень				6,783	0,030	
Сезонність загострень				0,005	0,943	
Стан жувального апарата				3,671	0,055	
Дихальний тест				24,42	0,00007	
рН - метрія				11,33	0,003	
Скарги:						
Больовий синдром				7,738	0,02	
Печія				0,854	0,355	
Відрижка кислим				2,654	0,103	
Відрижка повітрям				0,119	0,729	
Нудота				0,106	0,745	
Блювання				2,777	0,095	
Запори				0,214	0,644	
Пронос				0,820	0,365	
Метеоризм				0,939	0,332	
Болючість при пальпації				4,611	0,032	
Обложеність язика				1,549	0,213	
Рефлюкс				7,557	0,006	
Вік:						
14-20 років	3	1,32	0	0	1,7463	
20-30 років	45	19,74	6	18,75	0,1340	
30-40 років	62	27,19	7	21,88	0,6742	
40-50 років	48	21,05	5	15,63	0,7786	
50-60 років	56	24,56	10	31,25	0,7711	
більше 60 років	14	6,14	4	12,5	1,0497	
Професійні шкідливості:						
немає	199	87,28	24	75,0	1,5414	
да	29	12,72	8	25,0	1,5414	
Спадковість по виразковій хворобі:						
немає	155	67,98	13	40,62	2,9686	0,005
да	73	32,02	19	59,38	2,9686	0,005
рН-метрія:						
до 2,5	71	31,14	19	59,38	3,0664	0,005
2,5-6,0	134	58,77	13	40,62	1,9565	
більше 6,0	23	10,09	0	0	5,0583	0,001
Больовий синдром:						
немає	42	18,42	0	0	7,1749	0,001
дискомфорт	20	8,77	2	6,25	0,5394	

біль в епігастрії	166	72,81	30	93,75	4,0303	0,001
Печія:						
немає	98	42,98	11	34,38	0,95462	
да	130	57,02	21	65,62	0,95462	
Відрижка кислим:						
немає	185	81,14	22	68,75	1,4417	
да	43	18,86	10	31,25	1,4417	
Відрижка повітрям:						
немає	71	31,14	9	28,12	0,3539	
да	157	68,86	23	71,88	0,3539	
Нудота:						
немає	170	74,56	23	71,88	0,3175	
да	58	25,44	9	28,12	0,3175	
Блювання:						
немає	202	88,60	25	78,12	1,3773	
да	26	11,40	7	21,88	1,3773	
Запори:						
немає	138	60,53	18	56,25	0,4578	
да	90	39,47	14	43,75	0,4578	
Пронос:						
немає	180	78,95	23	71,88	0,8428	
да	48	21,05	9	28,12	0,8428	
Метеоризм:						
немає	155	67,98	19	59,38	0,9337	
да	73	32,02	13	40,62	0,9337	
Болючість при пальпації:						
немає	95	41,67	7	21,88	2,4730	0,02
да	133	58,33	25	78,12	2,4730	0,02
Обложеність язика:						
немає	105	46,05	11	34,38	1,2940	
да	123	53,95	21	65,62	1,2940	
Рефлюкс:						
немає	199	87,28	22	68,75	2,1836	0,05
да	29	12,72	10	31,25	2,1836	0,05

Таблиця 2

Спосіб прогнозування стратегії терапії виразкової хвороби

Параметри	Наслідок лікування				Статистичні	
	Ерадикація		Несприятливий		характеристики	
	Абс.	%	Абс.	%	t-критерій	P
Клінічні форми ВХДК:						
деформація луковиці	41	17,98	10	31,25	-1,5467	
ерозивний бульбіт	57	25,00	2	6,25	3,646	0,001
ерозія+деформація	10	4,39	1	3,13	0,3746	
Виразка 0,5-1см	61	26,75	3	9,38	2,9295	0,005
Виразка більше 1см	15	6,58	5	15,63	-1,3658	
2 виразки	34	14,91	7	21,88	-0,9076	
3 виразки	0	0	2	6,25	-1,4606	
Виразка + деформація або ерозія	10	4,39	2	6,25	-0,4143	
Клінічні форми ВХШ:						
немає	205	89,91	25	78,13	1,5552	
ерозивний гастрит + виразка	21	9,21	4	12,50	-0,5348	
виразка до 0,5см	1	0,44	2	6,25	-1,3507	
виразка 0,5-1см	1	0,44	1	3,13	-0,8652	
Ускладнення виразкової хвороби:						
немає	191	83,77	15	46,88	4,0302	0,001
кровотеча	21	9,21	4	12,5	-0.5348	
перфорація	1	0,44	3	9,38	-1,7284	
пенетрація	0	0	2	6,25	-1,4606	
стеноз	5	2,19	3	9,38	-1,371	
поєднання	10	4,39	5	15,63	-1,7131	
Гастрит антральний:						
немає	143	62,72	14	43,75	2,0319	0,05
да	85	37,28	18	56,25	2,0319	0,05

Гастрит атрофічний:						
немає	203	89,04	22	68,75	2,4009	0,02
да	25	10,96	10	31,25	2,4009	0,02
Дуодено-гастральний рефлюкс:						
немає	157	68,86	20	62,5	0,6995	
да	71	31,14	12	37,5	0,6995	
Хронічний холецистит:						
немає	153	67,11	20	62,5	0,5062	
да	75	32,89	12	37,5	0,5062	
Хронічний панкреатит						
немає	188	82,46	24	75,0	0,9257	
да	40	17,54	8	25,0	0,9257	
Жовчнокам'яна хвороба:						
немає	217	95,18	29	90,63	0,8551	
да	11	4,82	3	9,38	0,8572	
Стать:						
чоловіки	113	49,56	16	50	0,0466	
жінки	115	50,44	16	50	0,0466	

Таблиця 3

Спосіб прогнозування стратегії терапії виразкової хвороби

Параметри	Коефіцієнт Спірмена (r)	t-критерій	P
Клінічні форми ВХДК	0,053	0,859	0,3906
Клінічні форми ВХШ	0,128	2,084	0,0381
Гастрит антральний	0,127	2,0634	0,0400
Гастрит атрофічний	0,195	3,1977	0,0015
Дуодено-гастральний рефлюкс	0,044	0,7206	0,4718
Хронічний холецистит	0,032	0,5152	0,6067
Хронічний панкреатит	0,063	1,0161	0,105
Жовчнокам'яна хвороба	0,066	1,0661	0,2873
Ускладнення	0,311	5,270	0,0001
Стать	-0,002	0,046	0,9631
Вік	0,057	0,933	0,3516
Професійні шкідливості	0,115	1,867	0,029
Спадковість по виразковій хворобі	0,187	3,073	0,0023
Спадковість по хворобам травної системи	0,180	2,945	0,035
Спадковість по ІХС	0,102	1,653	0,993
Алергічні реакції на лікарські препарати	0,038	0,617	0,376
Алергічні реакції на інші речовини	0,042	0,690	0,907
Вживання алкоголю	0,068	1,096	0,738
Куріння	0,105	1,701	0,899
Нераціональне харчування	0,035	0,566	0,5718
Підвищені стресові впливи	0,064	1,033	0,3025
Тривалість хвороби	0,080	1,301	0,1943
Частота загострень	0,157	2,559	0,0110
Сезонність загострень	-0,004	0,071	0,9430
Стан жуваального апарата	0,118	1,9221	0,0556
Дихальний тест	0,163	2,643	0,0087
pH - метрія	-0,208	3,427	0,0007
Больовий синдром	0,166	2,7205	0,0069
Печія	0,057	0,9220	0,3573
Відрижка кислим	0,101	1,6313	0,1040
Відрижка повітрям	0,021	0,3448	0,7305
Нудота	0,020	0,3241	0,7460
Блювання	0,103	1,6688	0,0963
Запори	0,028	0,4608	0,6453
Пронос	0,056	0,9034	0,3671
Метеоризм	0,060	0,9671	0,3343
Болючість при пальпації	0,133	2,1581	0,0318
Обложеність язика	0,077	1,2433	0,2148
Рефлюкс	0,170	2,7792	0,0058

Таблиця 4

Спосіб прогнозування стратегії терапії виразкової хвороби

Параметри	Коефіцієнт регресії (P)	t-критерій	P
Вільний член	0,508553	4,25261	0,00003
Клінічні форми ВХДК	0,018327	1,83554	0,067643
Клінічні форми ВХШ	0,104716	4,14035	0,000048
Ускладнення	0,049257	4,61585	0,000006
Вік	0,034273	2,15643	0,032
Спадковість по виразковій хворобі	0,202113	5,29940	0,000001
Спадковість по хворобам травної системи	0,190625	3,65790	0,000312
Спадковість по ІХС	0,139756	3,19721	0,001571
Куріння	0,100295	2,72871	0,006821
Частота загострень	0,047672	2,27719	0,023641
Сезонність загострень	-0,118088	3,04786	0,002558
pH-метрія	-0,145272	4,98455	0,000001
Дихальний тест	0,070661	4,48989	0,000011
Больовий синдром	0,090925	3,60825	0,000374
Печія	0,139377	3,77692	0,0002
Відрижка кислим	0,101129	2,37313	0,018414

Примітка: Статистичні характеристики уравнення:
 коефіцієнт множинної кореляції (R)=0,645;
 коефіцієнт детермінації (R^2)=0,416;
 коефіцієнт Фішера (F)=11,61 ($p<0,00001$)