

А. К. Павлюченко

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца МЗ Украины
– г. Киев, Украина

УДК 616.72–002:617.7–002]–092–085

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ИЗМЕНЕНИЙ ОРГАНА ЗРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С АРТРИТАМИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Целью исследования явилась разработка математической модели прогнозирования развития изменений органа зрения у больных артритами различной этиологии.

Материалы и методы. При разработке модели анализу подверглись данные 448 больных, страдающих хроническими воспалительными болезнями суставов, среди которых было 133 пациента с ревматоидным артритом, 79 – с анкилозирующим спондилитом, 61 ребенок с ювенильным идеопатическим артритом, 76 – с псориатическим артритом и 99 – с реактивным хламидийным артритом; изменения органа зрения (конъюнктивит, склерит, кератит, катаракта, увеит, глаукома) были выявлены у 20,3 %, 29,1 %, 39,3 %, 40,8 % и 62,6 % соответственно. Для оценки вклада факторных признаков в прогнозирование вероятности наличия изменений органа зрения ($P_{\text{иоз}}$) был проведен анализ результирующих показателей Wald-статистики, а также значимости их отличия в сравнении с нулевой гипотезой.

Проведенное исследование показало, что основные показатели, определяющие состояние больного – возраст, пол, типы артрита и индекс прогрессии артрита, определяют вероятность развития изменений органа зрения. Построена модель логистической регрессии, которая с высокой степенью достоверности (не менее 96 %) определяла вероятность развития изменений органа зрения при значении $P_{\text{иоз}} \geq 0,343$. Предложена формула для расчета вероятности развития изменений органа зрения, которая имела значимую связь между риском развития изменений органа зрения и выбранными показателями: площадь под ROC-кривой $AUC=0,993 \pm 0,002$ (ДИ $\pm 95\%$ 0,989–0,998), которая статистически значимо отличалась от 0,5 ($p=2,45E-68$). Оценка модели по методу максимального правдоподобия выявила удовлетворительные параметры регрессии: $-2\log=89,73$ ($\chi^2=502,0$; $p=0,000$ при $df=4$).

Ключевые слова: артриты различной этиологии, изменения органа зрения, модель логистической регрессии.

Ревматоидный артрит (РА) относится к довольно частым воспалительным болезням суставов, и его распространенность среди населения составляет 1–3 % [1, 2]. Распространенность других артритов в разных регионах земного шара обычно не превышает 1–2 % [3, 4]. По данным эпидемиологических исследований, распределение больных серонегативными спондилоартритами по частоте отдельных нозологических форм следующее: в 72 % случаев диагностируется анкилозирующий спондилит (АС), в 15 % – псориатический артрит (ПА), в 10 % – реактивный хламидийный артрит (РХА), в 3 % – ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) [5].

К самым частым внесуставным (системным) проявлениям артритов относятся различные изменения органа зрения [6, 7]. Нередко эти заболевания опорно-двигательного аппарата дебютируют с воспалительными заболеваниями глаз еще до первых проявлений суставного синдрома [8]. Среди всех обследованных пациентов со вторичным увеитом при

воспалительных ревматических заболеваниях суставов на долю серонегативных спондилоартропатий приходится 31 % случаев, а РА – 18 % [9].

Есть мнение, что патология глаз при воспалительных заболеваниях суставов является очень актуальной и сложной ревматологической и офтальмологической медицинской проблемой, требующей для успешного решения тесного сотрудничества специалистов разного профиля [10].

Анализ особенностей изменений органа зрения при различных воспалительных заболеваниях суставов позволил выявить характерные связи изменений органа зрения с различными артритами [11]. Несмотря на существующие различия клинико-лабораторных параметров течения заболевания были определены общие закономерности, позволившие предположить возможность построения математической модели для прогнозирования развития изменений органа зрения у больных с артритами [12, 13]. Как было установле-

но в наших исследованиях, к наиболее общим признакам, характеризующим коморбидное состояние исследуемой категории больных, относятся: возраст, пол, длительность заболевания, рентгенологические данные, касающиеся степени активности артрита, которые подвержены вариативным изменениям, связанным с клиническим типом артрита [14].

Цель исследования: разработка математической модели прогнозирования развития изменений органа зрения у больных артритами различной этиологии.

Материалы и методы. В качестве факторных признаков для построения многофакторной логистической регрессионной модели были отобраны: возраст, пол, тип артрита и индекс прогрессии артрита (ИПА). Последний фактор включал в себя параметры рентгенологической стадии, сумму рентгенологических признаков, длительность заболевания и оценивался по формуле:

$$\text{ИПА} = (C^2 + E) / D, \quad (1)$$

где C – стадия заболевания, E – сумма рентгенографических признаков, D – длительность болезни.

Результующим признаком служил показатель наличия или отсутствия у пациентов с артритами заболе-

вания органа зрения. Соответствие факторных и результирующего признаков категориальным, непрерывным и индикаторным переменным представлено в табл. 1.

При разработке модели анализу подверглись 448 больных, страдающих хроническими воспалительными болезнями суставов, среди которых было 133 пациента с РА, 79 – с АС, 61 ребенок с ЮИА, 76 – с ПА и 99 – с РХА.

По результатам офтальмологического обследования больным выставляли следующие диагнозы (согласно МКБ-10): конъюнктивит (Н10), склерит (Н15.0 – склерит и Н15.1 – эписклерит), кератит (Н16.1 – другой поверхностный кератит без конъюнктивита), катаракта (Н26.2 – катаракта с осложнениями), увеит (Н22.1 – иридоциклит, Н30 – хориоретинальное воспаление) и глаукома (Н40.4 – глаукома вторичная вследствие воспалительного заболевания глаза). Изменения органа зрения были выявлены при РА в 20,3 %, при АС в 29,1 %, при ЮИА в 39,3 %, при ПА в 40,8 % и при РХА в 62,6 % случаев.

Для оценки вклада факторных признаков в прогнозирование вероятности наличия изменений органа зрения ($P_{\text{ИОЗ}}$) был проведен анализ результирующих показате-

Таблица 1

Соответствие факторных и результирующих признаков категориальным, непрерывным и индикаторным изменениям в уравнении регрессии

Показатели	Категориальные значения	Индикаторные значения	Название переменных регрессии	Применяется для расчетов
Возраст, лет	–	–	Age	непрерывное значение
Пол	Ж	101	Sex	индикаторные значения
	М	102		
Тип артрита	РА	101	Type1–5	индикаторные значения
	АС	102		
	ЮИА	103		
	ПА	104		
	РХА	105		
ИПА, у.е.	–	–	IPA	непрерывное значение
Вероятность развития изменений органа зрения (ИОЗ)	Нет	0	P _{ИОЗ}	индикаторные значения
	Да	1		

Таблица 2

Значимость показателей, коэффициенты регрессии и их значимость для зависимой переменной $P_{\text{ИОЗ}}$

Показатели	Wald	β коэффициент	$\pm SE\beta$	ДИ $\pm 95\%$	p
Возраст	4,439	0,022	0,003	0,012–0,063	0,035
Пол	15,65	2,645	0,669	1,335–3,956	7,6E–05
Тип артрита	9,111	0,060	0,002	0,001–0,465	0,002
ИПА	51,16	9,887	1,382	7,178–12,597	8,5E–13
Свободный показатель	16,64	–297,516	72,922	–(440,441–154,590)	4,5E–05

Примечания:

Wald – результирующий показатель Wald-статистики;

β – коэффициент регрессии; $\pm SE\beta$ – ошибка коэффициента регрессии;

ДИ $\pm 95\%$ – 95 % доверительный интервал;

p – значимость различий коэффициентов регрессии от 0 гипотезы

лей Wald-статистики, а также значимости их отличия в сравнении с нулевой гипотезой на уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Построение регрессионной зависимости выполняли методом наибольшего правдоподобия. Результаты анализа приведены в табл. 2.

В ходе разработки модели была подтверждена значимая связь предикторов с результирующим показателем регрессионного уравнения: возраст – $p=0,035$; пол – $p=7,6E-05$; тип артрита – $p=0,002$; ИПА – $p=8,5E-13$. Рассчитанные β -коэффициенты регрессионного уравнения, их стандартные ошибки, доверительные интервалы и значимость различий по сравнению с нулевой гипотезой указывают на наличие прямой и значимой связи с вероятностью развития изменений органа зрения ($P_{\text{ИОЗ}}$).

Адекватность регрессионной модели характеризует ROC-диаграмма, на которой приведена операционная характеристика модели (рис. 1).

Наличие значимой связи между риском развития изменений органа зрения и отобранными предикторами подтверждается величиной площади под ROC-кривой: $AUC=0,993 \pm 0,002$ (ДИ $\pm 95\%$ 0,989–0,998), которая статистически значимо отличалась от 0,5 (зеленая линия на диаграмме принята для нулевой гипотезы) ($p=2,45E-68$).

Кроме того, оценка модели с позиций соответствия использованному методу максимального правдоподобия выявила также удовлетворительные параметры регрессии: $-2\log=89,73$ ($\chi^2=502,0$; $p=0,000$ при $df=4$).

Таким образом, для расчета вероятности развития изменений органа зрения предлагается использовать следующую формулу:

$$P_{\text{ИОЗ}} = 1 / (1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 * \text{Age} + \beta_2 * \text{Sex} + \beta_3 * \text{Type}_{1-5} + \beta_4 * \text{IPA})}) \quad (2),$$

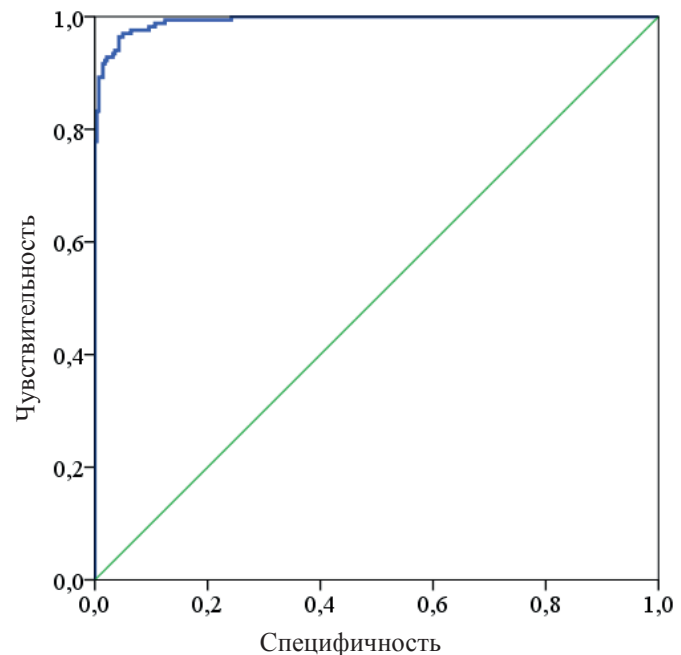


Рис. 1. ROC-кривая логистической регрессионной модели определения вероятности развития изменений органа зрения ($P_{\text{ИОЗ}}$)

где $P_{\text{ИОЗ}}$ – вероятность развития изменений органа зрения; β_0 – коэффициент регрессии для свободного показателя; β_{1-5} – коэффициенты регрессии для соответствующего типа артрита; Age и IPA – цифровые значения показателей возраста и ИПА; Sex – индикаторное значение пола пациента; Type_{1-5} – индикаторное значение соответствующего типа артрита.

Для определения точки отсечения – значения $P_{\text{ИОЗ}}$, выше которого принимается положительный прогноз развития заболевания глаз, была проведена оценка баланса между чувствительностью и специфичностью разработанной регрессионной модели в сопоставлении с фактическим наличием или отсутствием

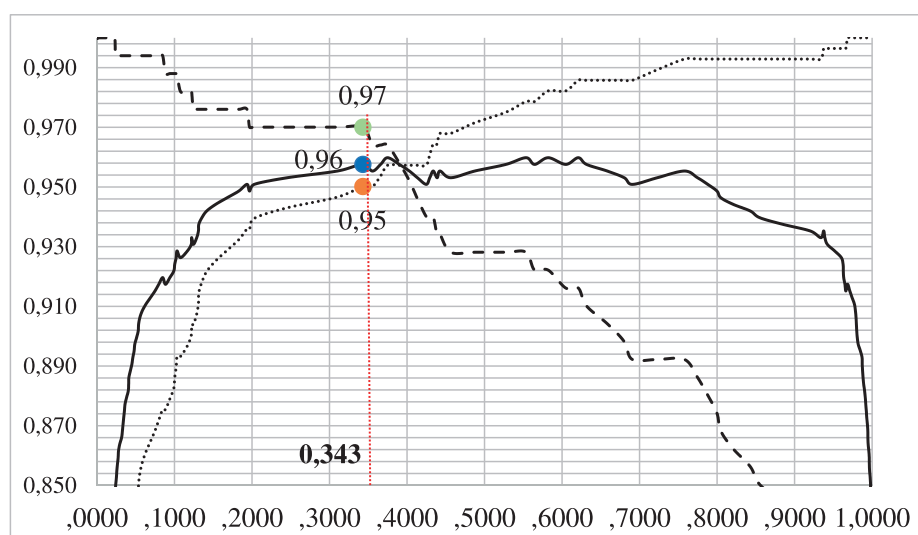


Рис. 2. Зависимость чувствительности и специфичности (по вертикальной оси) регрессионной модели от вероятности развития изменений органа зрения (по горизонтальной оси); представлен презентабельный фрагмент диаграммы (значения чувствительности и специфичности более 0,85); пунктиром обозначен график чувствительности модели, точками – специфичность, непрерывной линией – правильность прогноза; дополнительная вертикальная линия соответствует значению оптимальной точки отсечения

изменений органа зрения у исследуемых пациентов. Результат анализа представлен на диаграмме, отображенной на рис. 2.

Анализ диаграммы и сравнительный анализ расчетных и фактических данных показал, что в точке отсечения $P_{\text{иоз}} \geq 0,343$ может быть достигнута безошибочная выявляемость изменений органа зрения – 96 %, при соответствии расчетных результатов фактическим: положительных – в 97 % и отрицательных – в 95 % случаев (OR=440,5).

Выводы

1. Основные показатели, определяющие состояние больного – возраст, пол, типы артрита и ИПА, определяют вероятность развития изменений органа зрения.

2. Разработана модель логистической регрессии, которая с высокой степенью вероятности (не менее 96 %) прогнозировала развитие изменений органа зрения при значении $P_{\text{иоз}} \geq 0,343$ у больных артритами различной этиологии.

3. Предложена формула для расчета вероятности развития изменений органа зрения, которая имела значимую связь между риском развития изменений органа зрения и выбранными показателями: площадь под ROC-кривой $AUC=0,993 \pm 0,002$ (ДИ ± 95 % 0,989–0,998), которая статистически значимо отличалась от 0,5 ($p=2,45E-68$). Оценка модели по методу максимального правдоподобия выявила удовлетворительные параметры регрессии: $-2\log=89,73$ ($\chi^2=502,0$; $p=0,000$ при $df=4$).

Литература

1. *Malemba J. J.* The epidemiology of rheumatoid arthritis in Kinshasa, Democratic Republic of Congo – a population-based study / J. J. Malemba, J. M. Mbuyi-Muamba, J. Mukaya, X. Bossuyt // *Rheumatology*. – 2012. – Vol. 51, N 9. – P. 1644–1647.
2. *Schiller J. S.* Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2010 / J. S. Schiller, J. W. Lucas, B. W. Ward, J. A. Peregoy // *Vital. Health Stat.* – 2012. – Vol. 252. – P. 1–207.
3. *Catanoso M.* Epidemiology of psoriatic arthritis / M. Catanoso, N. Pipitone, C. Salvarani // *Reumatismo*. – 2012. – Vol. 64, N 2. – P. 66–70.
4. *Gowdie P. J.* Juvenile idiopathic arthritis / P. J. Gowdie, S. M. Tse // *Pediatr. Clin. North Am.* – 2012. – Vol. 59, N 2. – P. 301–327.
5. *Braun J.* Spondyloarthritides / J. Braun, J. Sieper // *Z. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 69, N 5. – P. 425–433.
6. *Jakob E.* Uveitis subtypes in a german interdisciplinary uveitis center – analysis of 1916 patients / E. Jakob, M. S. Reuland, F. Mackensen, N. Harsch // *J. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 36, N 1. – P. 127–136.
7. *Sampaio-Barros P. D.* Epidemiology of spondyloarthritis in Brazil / P. D. Sampaio-Barros // *Am. J. Med. Sci.* – 2011. – Vol. 341, N 4. – P. 287–288.
8. *Androudi S.* Retinal vasculitis in rheumatic diseases: an unseen burden / S. Androudi, A. Dastiridou, C. Symeonidis [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 32, N 1. – P. 7–13.
9. *Rosenbaum J. T.* Spondyloarthritis: the eyes have it: uveitis in patients with spondyloarthritis / J. T. Rosenbaum, H. L. Rosenzweig // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 8, N 5. – P. 249–250.
10. *Fonollosa A.* Uveitis: a multidisciplinary approach / A. Fonollosa, A. Adan // *Arch. Soc. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 86, N 12. – P. 393–394.
11. *Павлюченко А. К.* Общность и отличия отдельных офтальмопатий при воспалительных заболеваниях суставов / А. К. Павлюченко // *Вестник неотложной и восстановительной медицины*. – 2013. – Т. 14, № 1. – С. 59–60.
12. *Павлюченко А. К.* Реактивный хламидийный артрит и офтальмопатии / А. К. Павлюченко // *Боль. Суставы. Позвоночник*. – 2015. – № 3 (19). – С. 68–71.
13. *Павлюченко А. К.* Ревматоидный артрит и офтальмопатии / А. К. Павлюченко // *Украинский ревматологический журнал*. – 2012. – № 11. – С. 1–5.
14. *Павлюченко А. К.* Офтальмопатии при воспалительных болезнях суставов / А. К. Павлюченко // *Офтальмологический журнал*. – 2013. – № 3. – С. 52–55.

ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ЗМІН ОРГАНА ЗОРУ У ХВОРИХ НА АРТРИТИ РІЗНОМАНІТНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

А. К. Павлюченко

Метою дослідження стала розробка математичної моделі прогнозування розвитку змін органа зору у хворих на артрити різноманітної етіології.

Матеріали та методи. При розробці моделі було проаналізовано дані 448 хворих, які страждають на хронічні запальні хвороби суглобів, серед яких були 133 пацієнти з ревматоїдним артритом, 79 – з анкілозуючим спондилітом, 61 дитина з ювенільним ідеопатичним артритом, 76 пацієнтів – з псоріатичним артритом і 99 – з реактивним хламідійним артритом; зміни органа зору (кон'юнктивіт, склерит, кератит, катаракта, увеїт, глау-

кома) були виявлені у 20,3 %, 29,1 %, 39,3 %, 40,8 % і 62,6 % відповідно. Для оцінки внеску факторних ознак у прогнозування ймовірності розвитку змін органа зору (P_{303}) був проведений аналіз результуючих показників Wald-статистики, а також значущості їхньої відмінності порівняно з нульовою гіпотезою.

Результати та висновки. Проведене дослідження показало, що основні показники, що визначають стан хворого – вік, стать, типи артриту і індекс прогресії артриту, – визначають ймовірність розвитку змін органа зору. Побудовано модель логістичної регресії, яка з високою мірою вірогідності (не менше 96 %) визначала ймовірність розвитку змін органа зору при значенні $P_{303} \geq 0,343$. Запропонована формула для розрахунку ймовірності розвитку змін органа зору мала значимий зв'язок між ризиком розвитку змін органа зору і вибраними показниками: площа під ROC- кривої $AUC=0,993 \pm 0,002$ (ДИ ± 95 % 0,989–0,998) статистично значимо відрізнялася від 0,5 ($p=2,45E-68$). Оцінка моделі за методом максимальної правдоподібності виявила задовільні параметри регресії: $-2\log=89,73$ ($\chi^2=502,0$; $p=0,000$ при $df=4$).

Ключові слова: *артрити різноманітної етіології, зміни органа зору, модель логістичної регресії.*

FORECASTING OF DEVELOPMENT OF THE VISION ORGAN CHANGES AT DIFFERENT ETIOLOGY ARTHRITIS PATIENTS

A. K. Pavlyuchenko

National Medical University named after O. O. Bogomolets of the Ministry of Public Health of Ukraine
Kyiv, Ukraine

Summary. The aim of this work was mathematical model creation for forecasting of vision organ changes at different etiology arthritis patients.

Material and methods. It were analyzing data from 448 patients suffering from chronic inflammatory illnesses of joints among which there were 133 patients with a rheumatic arthritis, 79 – with ankylosing spondylitis, 61 children with juvenile idiopathic arthritis, 76 – with psoriasis arthritis and 99 – with reactive Chlamidia arthritis; changes of an vision organ (conjunctivitis, scleritis, keratitis, cataract, uveitis, glaucoma) were taped at 20,3 %, 29,1 %, 39,3 %, 40,8 % and 62,6 %, respectively. For assessment of a contribution of factorial signs to forecasting of probability existence of vision organ changes (P_{voc}) the analysis of resultant indicators of Wald-statistics and also the importance of their difference in comparison with a zero hypothesis was carried out.

Results and conclusions. The conducted research showed that the key indicators defining a condition of the patient – age, sex, like arthritis and the index of arthritis progression define probability of vision organ changes development. The logistic regression model which with high degree of probability (not less than 96 %) defined probability of vision organ changes development at $P_{voc} \geq 0,343$ value is constructed. The formula for calculation of probability of development of changes of an organ of vision which had significant communication between risk of vision organ changes development and the chosen indicators is offered: the area under $AUC=0,993 \pm 0,002$ ROC curve (CI ± 95 % 0,989–0,998) which statistically significantly differed from 0,5 ($p=2,45E-68$). Model assessment by a method of maximum likelihood taped satisfactory parameters of regression: $-2\log=89,73$ ($\chi^2=502,0$; $p=0,000$ at $df=4$).

Key words: *different etiology arthritis, vision organ changes development, model of logistic regression.*

Стаття надійшла до редакції 20.10.2017 р.