

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОСИФИЛИСА

Баркалова Э.Л., Гурьянов В.Г.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Резюме. Модель диагностики, построенная на основе анализа 78 показателей обследования больных разными формами нейросифилиса имеет низкие прогностических качества, что есть свидетельством избыточного количества факторных признаков. С помощью генетического алгоритма отобрано 6 признаков, которые связаны с риском развития манифестных или скрытых форм нейросифилиса. Построена модель диагностики, имеющая чувствительность – 93,9% (95% ВІ 82,9% – 99,5%) и специфичность – 95,3% (95% ВІ 86,8% – 99,6%), которую целесообразно использовать для прогнозирования риска развития разных форм нейросифилиса.

Ключевые слова: *нейросифилис, диагностика, математическая модель*

ВВЕДЕНИЕ

Окончание XX века ознаменовалось резким подъемом заболеваемости сифилисом. В настоящее время дерматовенерологи и врачи других специальностей серьезно обеспокоены прогнозируемым увеличением случаев специфической нервной и висцеральной патологии [5, 6, 7, 13].

Представляется, что интерес к проблеме поражения нервной системы при сифилисе связан не только с ростом заболеваемости. Еще J. Jadasson рассматривал специфические нарушения со стороны нервной системы, как признак злокачественного течения сифилитической инфекции. При отсутствии своевременного и адекватного лечения заболевание может приводить к серьезным, необратимым изменениям нервной системы, а

в некоторых случаях – к летальному исходу [5, 6, 14].

Особенность алгоритма диагностики нейросифилиса (НС) заключается, с одной стороны, в полной ориентированности на результаты исследования ликвора с целью установления специфического поражения нервной системы, а с другой – в направленности на достижение максимальной объективизации данных о состоянии больного путем выполнения трудоемких клинико-неврологических, инструментальных и лабораторных исследований с целью определения клинической формы заболевания. Установление окончательного диагноза весьма сложная задача ввиду полиморфизма и неспецифичности неврологических симпто-

мов при манифестных формах заболевания, увеличения частоты скрытых форм НС, а также отсутствия четких диагностических критериев [1,7,14].

Указанные обстоятельства определяют необходимость совершенствования процесса диагностики НС и поиск новых

методов и подходов к оценке состояния больного. В связи с вышеизложенным была поставлена цель исследования – построение математических моделей диагностики НС при исключении клинико-серологических показателей ликвора и оценка их информативности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе представлены результаты наблюдения 106 больных сифилисом у которых в 25 случаях был выставлен окончательный диагноз манифестного НС (МНС), 26 случаях – скрытого НС (СНС). Их сравнивали с показателями 25 больных сифилисом, имеющих сопутствующие неврологические заболевания (ССНЗ) и 30 пациентов сифилисом без сопутствующих неврологических заболеваний (СБСНЗ).

Диагноз НС устанавливался на основании неврологической симптоматики и/ или специфических изменений в спинномозговой жидкости (СМЖ).

Уровень аутоантител (ААТ) к нейроспецифическим белкам в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа по способу Т.М. Черенко [12] в лаборатории нейроиммунологии Института нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины [2,4].

Исследование ликвора было выполнено тензио-реометрическим методом с помощью компьютерного анализатора формы капли (PAT-2P, SINTERFACE Technologies,

Германия) в физико-химической лаборатории Дон НМУ им. М.Горького [3,10].

Для решения поставленной цели был использован метод построения многофакторных математических моделей классификации [9, 11]. При выборе набора значимых факторных признаков использовался генетический алгоритм отбора [11]. Для оценки прогностических качеств моделей рассчитывалась их чувствительность и специфичность, а также 95% доверительный интервал (95% ДИ) этих показателей [8]. При оценке степени влияния факторных признаков использовался анализ коэффициентов логистической модели регрессии [9], оценка проводилась путем оценки отношения шансов (ОШ), характеризующего повышение (при $ОШ > 1$) либо снижение (при $ОШ < 1$) риска развития НС [8]. При проведении анализа результатов исследования использовались статистические пакеты MedStat (Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, 2004 г.), и MedCalc (MedCalc Software, 2010), при построении моделей использовался пакет Statistica Neural Network (Stat Soft Inc., 1999).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении анализа исключили клинико-серологические показатели ликвора, а в качестве факторных выбраны следующие: Gr1 – 12 признаков (результаты исследования тензиометрических и реологических характеристик ликвора); Gr2 – 4 признака (результаты исследования антител к нейроспецифическим белкам); Gr3 – 22 признака (результаты

транскраниальной ультразвуковой доплерографии); Gr4 – 20 признаков (результаты исследования зрительных вызванных потенциалов); Gr5 – 20 признаков (результаты исследования слуховых вызванных потенциалов). Вместе – 78 диагностических признаков.

Для проверки адекватности модели диагностики МНС или СНС все случаи с ис-

пользованием генератора случайных чисел были разбиты на два множества: обучающее (включало 76 больных) и тестовое (включало 30 больных).

Была построена модель выставления диагноза МНС или СНС против СБСНЗ или ССНЗ на основании 78 указанных признаков. Чувствительность данной модели на обучающем множестве составила 60,6% (95% ДИ 43,0% – 76,9%), специфичность – 55,8% (95% ДИ 40,5% – 70,6%). На тестовом множестве чувствительность модели составила 66,7% (95% ДИ 42,2% – 87,1%), специфичность – 50,0% (ДИ 20,3% – 79,7%). Столь невысокие показатели прогностических качеств модели являются свидетельством избыточности такого количества (78) факторных признаков.

Для выявления значимых факторных признаков, связанных с риском развития

МНС или СНС был использован генетический алгоритм отбора [10]. В результате были выделены 6 значимых признаков: E (X_1), мН/м – модуль вязкоупругости ликвора в стрессовом эксперименте; λ_2 (X_2), $\text{мН}\cdot\text{м}^{-1}\cdot\text{с}^{1/2}$ – тангенс предельного угла наклона тензиометрической прямой в координатах квадратного корня обратного времени; b_1 (X_3), мН/м – свободный член в линейном уравнении ($E_t = a_1 + b_1 \sqrt{t}$) для вязкости; σ_0 (X_4), мН/м – поверхностное натяжение (ПН) в начальный момент времени; $\Delta\sigma_1$ (X_5), мН/м – изменение ПН, обусловленное присутствием в поверхностном слое низкомолекулярных соединений; НСЕ (X_6), у.е. – уровень ААТ к нейроспецифической енолазе (НСЕ).

На выделенном наборе признаков была построена модель прогнозирования (1):

$$Z=0,016 \cdot X_1+0,0025 \cdot X_2-0,086 \cdot X_3+0,014 \cdot X_4+0,048 \cdot X_5+0,032 \cdot X_6-2,010 \quad (1).$$

После обучения модели была проведена оптимизация порога принятия–отвержения. Значение $Z_{\text{crit}} = 0,518$, в случае когда в результате расчетов в рамках построенной модели значение $Z^3 Z_{\text{crit}}$ прогнозируется развитие МНС или ПНС, в противном случае – СБСНЗ или ССНЗ.

Чувствительность модели на обучающем множестве составила 93,9% (95% ДИ 82,9% – 99,5%), специфичность – 95,3% (95% ДИ 86,8% – 99,6%). На тестовом множестве чувствительность модели составила 94,4% (95% ДИ 78,1% – 100%), специфичность – 83,3% (ДИ 54,7% – 98,9%).

При сравнении чувствительности и специфичности модели на обучающем и тестовом множествах статистически значимого отличия результатов прогнозирования не выявлено ($p=0,58$ и $p=0,43$ по критерию χ^2 , соответственно), что подтверждает адекватность построенной модели диагностики.

Следует отметить, что уменьшение количества факторных признаков от 78 до 6 привело даже к повышению прогностических

качеств модели, что указывает на значимость отобранных признаков для выставления диагноза МНС или ПНС против СБСНЗ или ССНЗ.

Обсудим факторные признаки и их влияние на прогнозирование развития НС.

Признаки, которые определены как факторные, относятся в большей части к тензиореологическим характеристикам СМЖ.

Патологический процесс в ЦНС при НС сопровождается нарушениями биохимического состава СМЖ и, как следствие, изменениями тензиореологических характеристик, что подтверждено нашими исследованиями [3,10].

Вязкоэластичность – это комплексный модуль, который включает эластичную часть, определяемую только обратимыми процессами в монослое, и вязкую, связанную с потерей энергии на любые релаксационные процессы на границе раздела или вблизи межфазной границы. Исходя из модели (1), на основании повышения модуля E у больных сифилисом можно предпола-

гать риск развития НС. Однако, по данным наших исследований [3,10] при сравнении стрессового модуля вязкоупругости ликвора больных МНС и СНС он достоверно снижен в сравнении с показателями больных СБСНЗ, которые в этом исследовании явились условной нормой. У больных ССНЗ отмечены самые низкие значения модуля Е. Вероятно, это связано с тем, что в данную группу сравнения входили больные с различными неврологическими заболеваниями, что и отобразилось на общей статистике.

Снижение модуля Е ликвора свидетельствует о вовлечении в патологический процесс нервной системы и, как следствие, изменении вязко-эластических свойств СМЖ.

Эластичность и вязкость могут быть измерены отдельно, если используется метод периодических (гармонических) деформаций расширения/сжатия монослоя. У больных как МНС, так и СНС происходит уменьшение вязкости ликвора, а на основании математической модели (1) можно утверждать, что при снижении показателя b_1 у больных сифилисом можно прогнозировать развитие МНС или СНС.

В начальный момент времени, когда поверхностный слой СМЖ не содержит избытка поверхностно-активных компонентов и адсорбция равна нулю, отмечено повышение ПН ликвора у больных как манифестными, так и скрытыми формами НС.

Поскольку в состав ликвора входят низко и высокомолекулярные компоненты, было изучено их влияние на изменение динамического ПН. Изменение ПН ликвора, обусловленное присутствием в поверхностном слое низкомолекулярных соединений ($\Delta\sigma_1$) больных манифестными и скрытыми формами НС достоверно выше в сравнении с больными ССНЗ и СБСНЗ. Таким образом, в ликворе больных НС повышено содержание низкомолекулярных соединений, которые воздействуют на ПН в области коротких времен (до 100 сек.) и, как следствие, приводит к повышению тангенса угла наклона тензиометрической кривой (λ_2).

Соответственно модели (1), повышение ПН в начальный момент времени, тангенса предельного угла наклона тензиометрической прямой в координатах квадратного корня обратного времени, а также увеличение ПН, что обусловлено присутствием в поверхностном слое низкомолекулярных соединений и указывает на возможность развития МНС или СНС у больных сифилисом.

У больных НС происходит нарушение физико-химического состава ликвора с изменением тензометрических и реологических характеристик. Эти данные можно использовать при диагностике как скрытых, так и манифестных форм НС.

НСЕ – это фермент гликолитической цепи, который выявляется главным образом в нейронах и нейроэндокринных клетках нервной системы. По степени повышения НСЕ в мозговой ткани судят о тяжести структурно-функциональных нарушений биологических мембран в ЦНС. Считается, что деструктивные процессы в клетках мозга увеличивают поступление НСЕ в ток крови и, как следствие, выработку к ней ААТ. В результате повреждающего фактора как при манифестном, так и при асимптомном НС наблюдается повышение уровня нейроспецифических энзимов и их изоферментов во внеклеточной среде.

Повышение содержания ААТ к НСЕ у больных НС свидетельствует о непосредственном вовлечении нервной ткани в патологический процесс, а также дает ценную информацию о степени повреждений нейронов и целостности гематоэнцефалического барьера. Это позволяет прогнозировать течение заболевания и судить о давности патологического процесса [2].

Соответственно модели (1), при повышении уровней ААТ к НСЕ у больных сифилисом можно прогнозировать развитие МНС или СНС.

Для выявления степени влияния выделенных факторных признаков на риск развития МНС или СНС у больных сифилисом была

построена логистическая регрессионная модель (адекватна по критерию χ^2 , $p < 0,001$). Анализ степени влияния факторных признаков на риск развития МНС или СНС в рамках этой модели приведен в таблице.

Из проведенного анализа следует, что с увеличением показателя λ_2 статистически значимо ($p = 0,019$) повышается риск разви-

тия МНС или СНС у больных сифилисом, ОШ=1,04 (95% ДИ 1,01–1,08) на каждую единицу повышения показателя.

При повышении же уровня b_1 риск развития МНС или СНС у больных сифилисом статистически значимо ($p < 0,001$) снижается, ОШ=0,3 (95% ДИ 0,16–0,57) на каждую единицу повышения показателя.

Таблица

Оценка степени влияния факторных признаков на риск развития манифестного нейросифилиса или скрытого нейросифилиса (логистическая регрессионная модель)

Факторный признак	Значение коэффициентов модели прогнозирования, $b \pm m$	Уровень значимости отличия от 0	ОШ (95% ДИ ОШ)
E	0,15±0,10	0,102	–
λ_2	0,042±0,017	0,019*	1,04 (1,01–1,08)
b_1	–1,20±0,33	<0,001*	0,30 (0,16–0,57)
σ_0	0,091±0,069	0,188	0,6 (0,4–0,9)
$\Delta\sigma_1$	0,51±0,20	0,011*	1,7 (1,1–2,5)
НСЕ	0,30±0,11	0,006*	1,4 (1,1–1,7)

Установлено также, что повышение уровня $\Delta\sigma_1$ связано с повышением ($p = 0,011$) риска развития МНС или СНС у больных сифилисом, ОШ=1,7 (95% ДИ 1,1–2,5) на каждую единицу повышения показателя.

Кроме того, риск развития МНС или СНС у больных сифилисом статистически значимо ($p = 0,006$) повышается при повышении уровня ААТ к НСЕ, ОШ=1,4 (95% ДИ 1,1–1,7) на каждую единицу повышения показателя.

Таким образом, на основании проведения

математического анализа выделены 6 признаков: E, λ_2 , b_1 , σ_0 , $\Delta\sigma_1$, НСЕ – которые связаны с развитием МНС или СНС. На основании выделенных признаков построена модель (1) диагностики риска развития МНС или СНС для больных сифилисом, чувствительность которой составила 93,9% (95% ДИ 82,9% – 99,5%), специфичность – 95,3% (95% ДИ 86,8% – 99,6%). Данную модель целесообразно использовать для прогнозирования риска развития как МНС так и СНС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркалова Е.Л. Кореляційні зв'язки загальноклінічних, серологічних та тензіореометричних показників ліквору хворих на прихований сифілітичний менінгіт / Е.Л. Баркалова // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2011. – Т 16, №1. – С.58-60.
2. Баркалова Э.Л. Нейроспецифическая енолаза как индикатор поражения нервной системы при разных формах нейросифилиса / Э.Л. Баркалова // Дерматология, венерология, сексопатология. – 2010. – №3-4. – С. 56-60.
3. Баркалова Э.Л. Поверхностное натяжение спинномозговой жидкости больных нейросифилисом / Э.Л. Баркалова // Буковинський медичний вісник – 2011. – Т 58, №2. – 143-145.
4. Баркалова Э.Л. Уровень антител к белку s-100 у больных нейросифилисом с психоорганическим синдромом / Э.Л. Баркалова // Архив психиатрии. – 2011. – Т.17, №2 (65). – С.40-43.
5. Два случая нейросифилиса / Г.И. Мавров, Г.А. Дудаева, В.А. Савоськина [и др.] // Дерматология и венерология. – 2002. – №3(17). – С. 63–64.

6. Казаков В.М. Особливості сучасного перебігу маніфестного нейросифілісу / В.М. Казаков, Е.Л. Баркалова, І.В. Свистунов // Дерматологія та венерологія. – 2011. – Т 51, №1. – С.31-36.
7. Мавров И.И. Характер и медико-социальные проблемы скрытого сифилиса / И.И.Мавров, Ю.В.Щербаков, В.В.Процак // Дерматологія та венерологія. – 2009. – №1 (43). – С.47-51.
8. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом Medstat / [Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А.].–Д.: Папакица Е.К., 2006.–214 с.
9. Петри А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. В.П. Леонова. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2003. – 144с.
10. Тензиометрические и реологические характеристики ликвора больных нейросифилисом / В.Н.Казаков, Э.Л.Баркалова, О.В.Синяченко, В.Б.Файнерман // Нейронауки: теоретические и клинические аспекты. – 2010. – Т., №. – С. .
11. Теоретические и практические аспекты автоматизированной информационной системы «Депрессии» – Серия «Очерки биологической и медицинской информатики» / [Казаков В.Н., Лях Ю.Е., Кутько И.И. и др.]. – Донецк: из-во ДонГМУ, 2001. – 160с.
12. Черенько Т.М. Сенсibiliзация к нейроспецифическим белкам у больных с закрытой черепно-мозговой травмой: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.05 «Нейрохірургія» / Т.М Черенько. – К., 1989. – 26 с.
13. Musher D.M. Neurosyphilis: diagnosis and response to treatment / D.M. Musher // Clin. Infect. Dis. – 2008. Vol. 47, № 7. –P. 900-902.
14. Schiff E. Neurosyphilis / E.Schiff, M.Lindberg // South. Med. J. – 2002. Vol. 95, №9. –P. 1083–1087.

**МАТЕМАТИЧНЕ
МОДЕЛЮВАННЯ
ДІАГНОСТИКИ
НЕЙРОСИФІЛІСУ**

**MATHEMATICAL
MODELING OF
DIAGNOSTICS OF THE
NEUROSYPHILIS**

Баркалова Е.Л., Гур'янов В.Г.

E.L. Barkalova, V.G.Gurianov

***Резюме.** Модель діагностики, побудована на основі аналізу 78 показників обстеження хворих на різні форми НС, має низькі прогностичні показники якості, що є слідством досить великої кількості факторних ознак. За допомогою генетичного алгоритму відібрано 6 ознак, які пов'язані із ризиком розвитку маніфестних та скритих форм нейросифілісу. Побудована математична модель діагностики має 93,9% (95% ВІ 82,9% – 99,5%) чутливість і 95,3% (95% ВІ 86,8% – 99,6%) специфічність і котру слід використовувати при прогнозуванні ризику розвитку різних форм нейросифілісу.*

***Resume.** The model of diagnostics constructed on the basis of the analysis of 78 parameters of inspection of the patients by the different forms of neurosyphilis has low prognostic parameters of qualities models, that is by the certificate superfluous number(78) of attributes of factors. With the help of genetic algorithm 6 attributes were selected which risk to have a development of manifest or latent forms of neurosyphilis. The constructed model of diagnostics has 93,9 % (95 % CI 82,9 % - 99,5 %) sensitivity and 95,3 % (95 % CI 86,8 % - 99,6 %) specificity.*

Keywords: neurosyphilis, diagnostic, mathematical model

Ключові слова: нейросифіліс, діагностика, математична модель