

CHARACTERISTICS OF STUDIES OF MENTAL STATE OF PSORIASIS PATIENTS IN CONDITIONS OF HOSPITAL TREATMENT

O.A.Kadenko, T.L.Levitskaya

The patients are far from always satisfied with the acquired results of the treatment which results into the change of their mental state. The article covers diagnostic material of the studies of mental state of psoriasis patients in conditions of hospital treatment.

УДК 616.5-004.1-036.1-037:51-7

МАТЕМАТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ШКАЛИ ОЦІНКИ СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ОБМЕЖЕНОЇ СКЛЕРОДЕРМІЇ

В.В.Савенкова¹, О.В.Арсен'єв²

¹ ДУ „Інститут дерматології та венерології АМН України”

² Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: обмежена склеродермія, діагностичні показники, кластери, математичний аналіз, шкала оцінки ступеня тяжкості.

Актуальність теми. Провідним завданням дерматологічної науки є підвищення точності діагностики стану та підвищення ефективності терапії хворих на обмежену склеродермію (ОСД). Це пов'язано з тяжкістю патології, збільшенням захворюваності, негативним патоморфозом за рахунок зростання розповсюджених форм з елементами системності процесу, збільшенням питомої ваги випадків трансформації обмежених форм у системні та кількості хворих, патологічний процес яких резистентний до традиційних методів лікування [4]. Тому актуальним є визначення діагностичних критеріїв, що сформуують об'єктивну шкалу оцінки ступеня тяжкості ОСД. Використання цієї шкали дозволить призначити адекватний комплекс лікувально-профілактичних заходів, прогнозувати рецидив захворювання і тому підвищити якість життя хворих, подовжити клінічну ремісію, зменшити тяжкість рецидивів і визначити ефективність терапевтичних заходів. У даний час така шкала оцінки відсутня, а

практикуючі лікарі характеризують ступінь тяжкості захворювання на підставі здебільшого суб'єктивних оцінок. Тому метою роботи була розробка бальної шкали оцінки ступеня тяжкості ОСД на підставі статистичного аналізу клініко-лабораторних показників.

Матеріал і методи дослідження. Досліджено 100 хворих на ОСД, з яких жінок 75, чоловіків 25, віком від 19 до 74 років. Діагноз встановлено на підставі клініко-лабораторних досліджень [2, 3]. Для виключення хворих із системним процесом використовували критерій Європейської протиревматичної ліги [9]. Хворі були розподілені залежно від стадії захворювання. Спостерігалось 34 хворих на еритематозну стадію, 33 хворих на склеротичну та 33 – на атрофічну. Залежно від первинних даних стану захворювання пацієнти були розподілені на три групи: I група – з легким перебігом, II група – із середнім, III – з тяжким. Усім хворим було призначено відповідну терапію. Досліджено 74 показника, які характеризують скарги хворого, анамнез хвороби, анамнез життя, об'єктивний статус, місце захворювання та лабораторні показники, що характеризують основні параметри гомеостазу. Зазначені показники були виміряні як у порядковій

(іноді категоріальній), так і в інтервальній шкалі. Статистична обробка результатів проводилася за допомогою пакета програм Statistica 6.0.

Аналіз інформативності використаних показників стосовно результатів і тривалості лікування проводився у відповідності зі шкалою виміру конкретного показника. Так для показників, що вимірювалися у категоріальній або порядковій шкалі, він ґрунтувався на статистиці χ^2 у таблицях спряженості цих показників і значеннях коефіцієнтів кореляції Спірмена, тау-Кендалла, Гама [7, 8]. Інформативність показників, що вимірювалися в інтервальній шкалі, оцінювалася в термінах як статистичних, так і ентропійних понять інформативності [1].

Для скорочення кількості інформативних показників використовувався факторний аналіз [6], тобто виділення факторів (агрегованих змінних), кількість яких значно менша початкового числа взаємозалежних змінних.

На підставі отриманих агрегованих змінних було одержано природну класифікацію хворих на групи методами кластерного аналізу [5, 6]. Кластеризація проводилася в два етапи. На першому етапі за допомогою агломеративних методів деревоподібної кластеризації визначалася оптимальна кількість однорідних груп розбивки (кластерів). Якісний склад груп визначався на другому етапі кластерного аналізу за допомогою дивізивного методу *k*-середніх.

Для визначення внеска агрегованих змінних у бальній системі оцінки тяжкості стану використовувався метод багатомірного шкалування [6]. Після чого визначалася бальність показників з урахуванням їхнього факторного навантаження в агрегованій змінній.

Результати дослідження. У результаті проведених досліджень одержано природну класифікацію 100 хворих на ОСД. Визначено інформативність використовуваних

показників стосовно результатів і тривалості лікування. Як показав аналіз, було виявлено 26 інформативно значущих показників стану хворого, до яких входять результати клініко-лабораторних досліджень та показники, що характеризують скарги, анамнез хвороби та життя і патологічний процес на шкірі. Використання великої кількості показників часто ускладнює аналіз. Скорочення кількості інформативних показників було досягнуто виділенням 13 агрегованих змінних (факторів) за допомогою факторного аналізу. Так, наприклад, в агреговану змінну „патологічні зміни з боку периферичної крові” увійшли такі показники, як: гемоглобін, кольоровий показник, лейкоцити, лімфоцити, ШОЕ з відповідними факторними навантаженнями. Показники CD4, CD8, CD16, CD20, CD95, CD54 увійшли в іншу змінну, що характеризує імунний статус. І так далі.

До 13 агрегованих змінних було додано змінну „оцінка тяжкості стану при огляді” для порівняльної оцінки з отриманим результатом. Причому, змінні, що вимірювалися в інтервальній шкалі, з ряду причин доцільно було перетворити в порядкову шкалу. Тим більше, що порядкові змінні більш зручні при побудові бальної системи оцінки тяжкості стану, що власне і складає мету даної роботи. При перетворенні інтервальних показників у порядкову шкалу всім показникам призначалася однакова вага, тобто 1 бал за кожен рівень показника. Таким чином, всі змінні могли приймати цілі значення від 0 до свого максимального значення (2-3).

На підставі отриманих 14 змінних було проведено групування хворих за допомогою природної класифікації методами кластерного аналізу [5, 6].

На початку кластерного аналізу всі змінні були стандартизовані, що відповідає приведенню їх до одного масштабу. На першому етапі методами деревоподібної кластеризації визначили оптимальну кількість однорідних груп розбивки

(кластерів). Як показали чисельні експерименти, кількість кластерів (яких було 3) виявилася стійкою по відношенню, як до вибору змінних, так і використовуваних метрик і методів групування. Це добре видно на дендрограмі (рис. 1).

За допомогою дивізивного методу k -середніх при заданій кількості кластерів (3) було знайдено оптимальне віднесення хворих до кластерів, що мінімізувало змінність усередині кластерів і максимізувало розходження між ними. Наприклад, за декількома змінними

результати розподілу хворих за кластерами показано на рис. 2-5.

Як видно, ступінь тяжкості ОСД (кластер) не зовсім збігається з попередньою оцінкою тяжкості при огляді, хоча показує відповідність між оцінкою тяжкості стану хворих і кластером (рис. 2). Розбивка на кластери також не пов'язана зі стадією захворювання (рис. 3).

Визначено, що розповсюдженість шкірного процесу, розлади сполучнотканинного обміну та імунного статусу залежать від ступеня тяжкості захворювання, що характеризує визначені кластери (рис. 4, 5, 6).

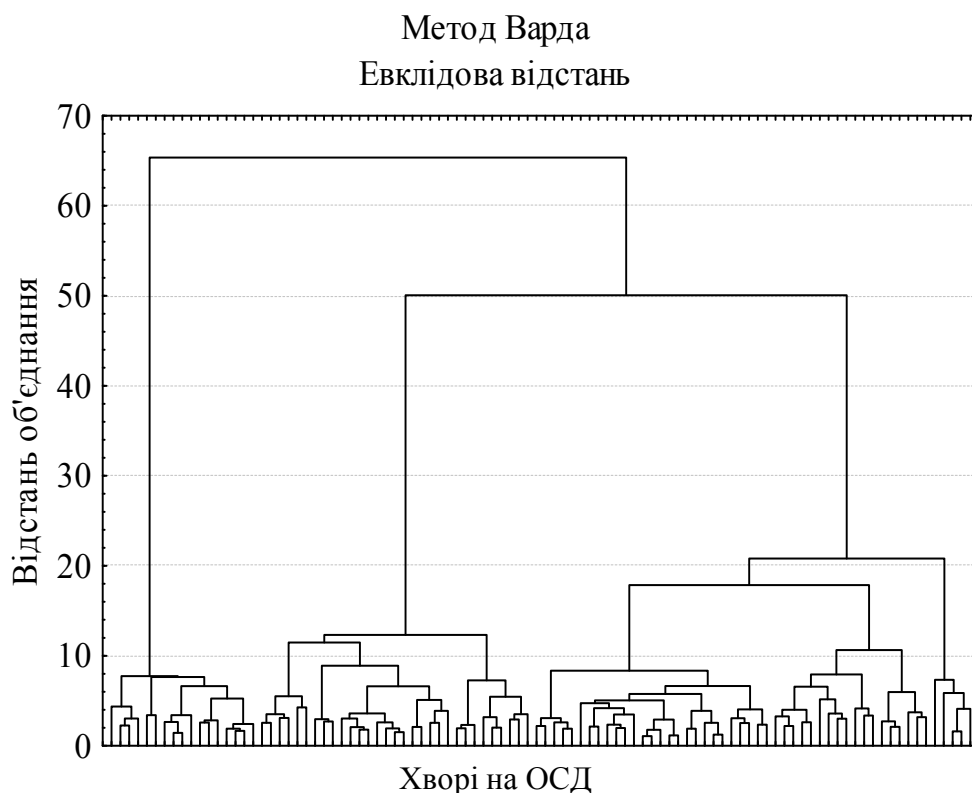


Рис. 1. Дендрограма для 100 хворих на ОСД

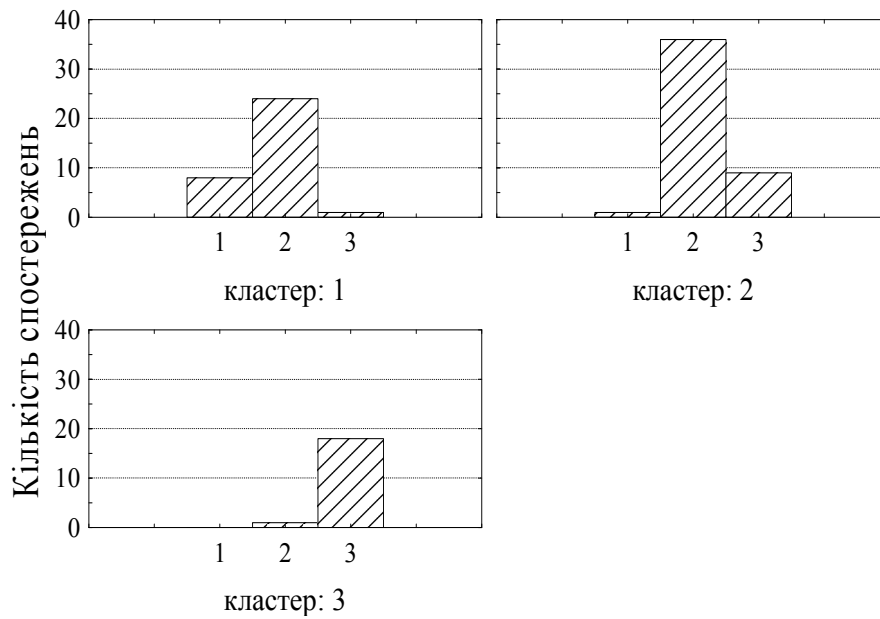


Рис. 2. Розподіл хворих за попередньою оцінкою тяжкості стану в кожному кластері.

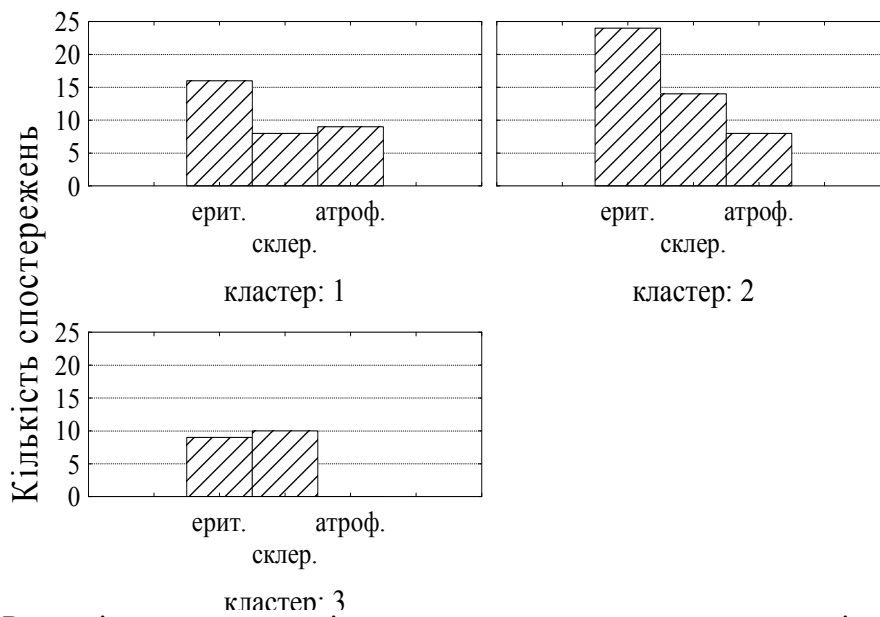


Рис. 3. Розподіл хворих за стадією захворювання в кожному кластері.

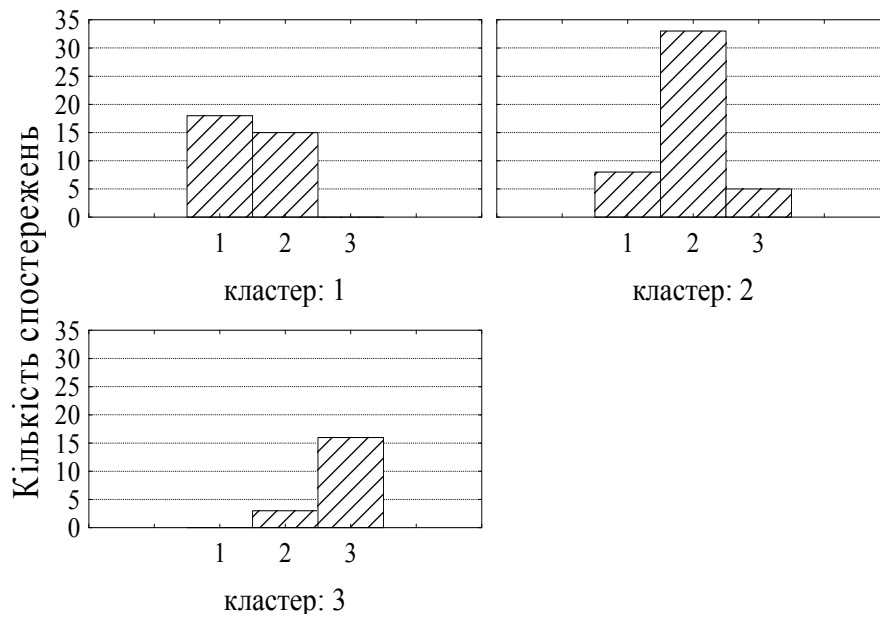


Рис. 4. Розподіл хворих за розповсюдженістю патологічного процесу на шкірі в кожному кластері.

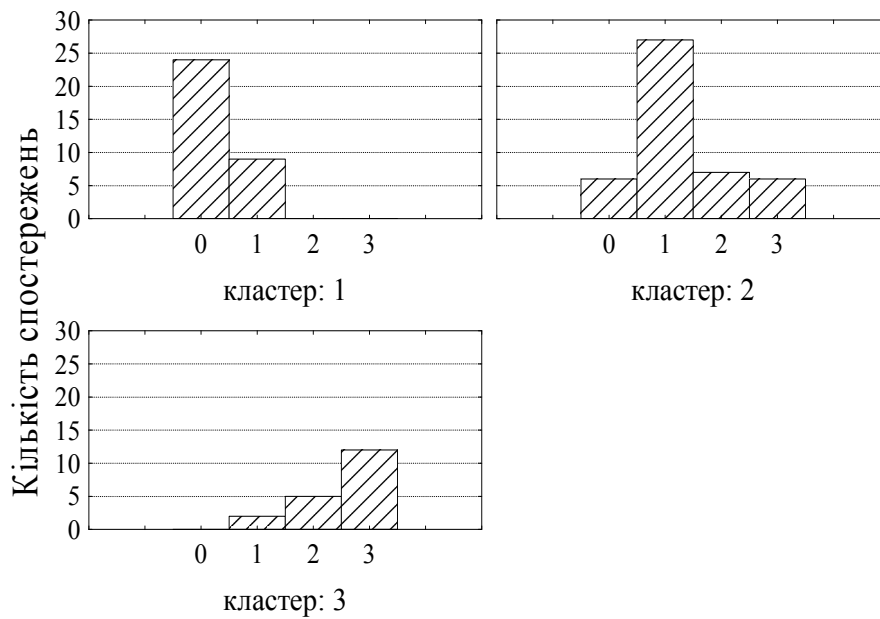


Рис. 5. Розподіл хворих за показниками, що характеризують сполучнотканинний обмін, в кожному кластері.

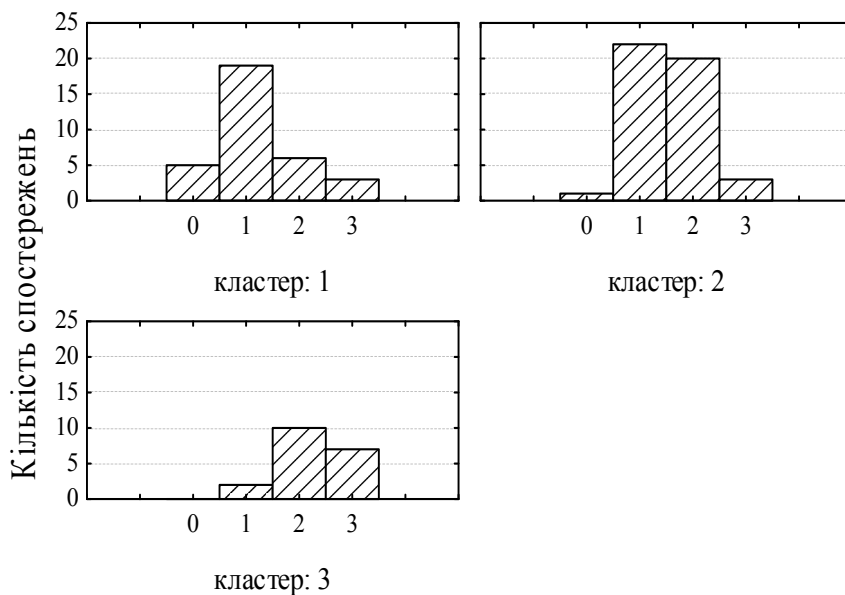


Рис. 6. Розподіл хворих за показниками, що характеризують імунний статус, у кожному кластері.

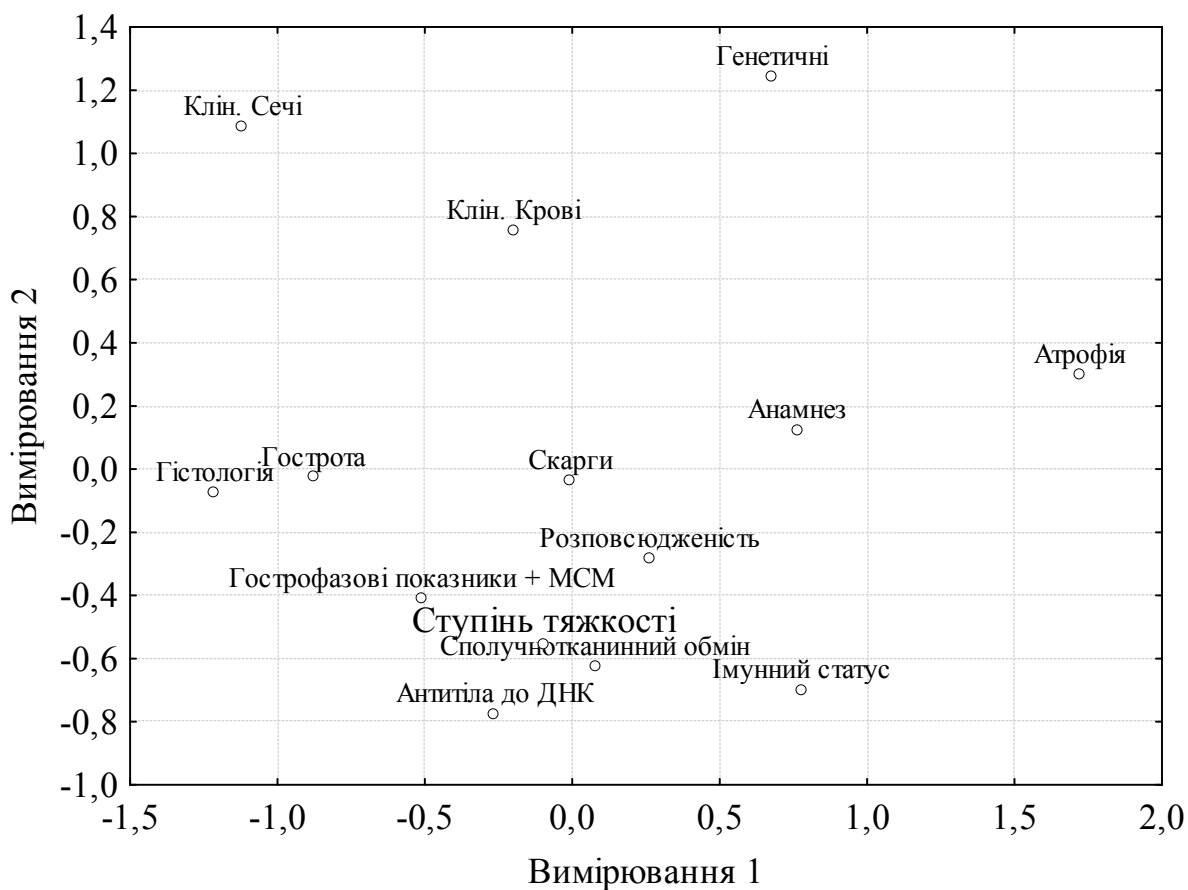


Рис. 7. Проекції змінних у двовимірний простір у результаті використання багатовимірнього шкалювання.

Таким чином, проведена природна класифікація хворих на групи (кластери) показала, що вона відповідає розподілу хворих за ступенем тяжкості захворювання: легкий, середній і тяжкий. Для побудови бальної системи оцінки тяжкості використовувалася сумарна оцінка, що дорівнювала сумі балів для всіх 13 агрегованих змінних. При цьому загальна точність прогнозування ступеня тяжкості захворювання на підставі бальної системи оцінки виявилася невеликою (близько 50%). Ця обставина вочевидь пояснюється тим, що спочатку всі рівні змінних бралися з однаковою вагою (1 бал).

Для уточнення ваг змінних використовуються різні методи. Наприклад, за допомогою дискримінантного аналізу на підставі стандартизованих коефіцієнтів канонічних змінних та їх факторної структури. Однак у цьому разі тільки 4 змінних виявилися значущими. Тому в даному випадку були використані інші методи, з яких найбільш доцільним виявився метод багатовимірного шкалювання [6]. Він наочно показав відстані (близькість, ступінь зв'язку) між змінними. Результати багатовимірного шкалювання у вигляді 2D діаграми наведено на рис. 7. Найбільший інтерес тут представляють відстані між змінною „ступінь тяжкості” (кластер) та іншими змінними.

Відстані між змінною „Ступінь тяжкості” та іншими змінними представлені в таблиці 1. Спочатку кожному рівню змінної присвоювався (або додавався) 1 бал. Тобто початково передбачалося, що вони всі рівноцінні. Але, як видно з таблиці, потрібно збільшувати ваги (бали) для змінних „Сполучнотканинний обмін” у 2 рази, „Антитіла до ДНК” у 1,87 разів і т.ін. відповідно до таблиці нових балів. Зрозуміло, що це збільшення потрібно здійснювати з урахуванням факторного навантаження кожного показника у відповідних агломеративних змінних.

При перерахуванні бальності змінних відповідно до даних таблиці були отримані інші значення сумарної бальної оцінки, що, як видно з рис. 8, має значно кращий збіг з результатами природної класифікації. Пороги поділу за остаточною оцінкою, як і раніше, визначалися за статистикою χ^2 в таблицях спряженості змінних „Остаточна оцінка” і „Кластер” (Пірсона χ^2 -квадрат=115,1 $p=0,0000$; М-П χ^2 -квадрат = 103, $p=0,0000$). При цьому пороги за балами склали: легкий ступінь тяжкості за оцінкою – до 17 балів включно, середній ступінь тяжкості – понад 17 – 31 бал, важкий ступінь тяжкості – понад 31 бал. У цьому випадку отримано значно більш кращий збіг ступеня тяжкості за оцінкою (у середньому 85%), підрахованою за відкоректованими балами, і кластерами (ступенем тяжкості). Більш детально, це видно з таблиці відповідності ступеня тяжкості за новою остаточною оцінкою і кластером (ступенем тяжкості за природною класифікацією).

Таким чином, у результаті проведених математичних розрахунків нами розроблено бальну шкалу оцінки ступеня тяжкості ОСД:

I. Скарги: на схуднення (2 бали); лихоманку (2 бали); слабкість, втомлюваність та інші прояви загальнотоксичного синдрому (1 бал).

II. Анамнез хвороби та життя: наявність спадкового фактору (1 бал), неефективність традиційної терапії (1 бал).

III. Характеристика патологічного процесу на шкірі: а) розповсюдженість шкірного процесу: до 10 % – 1 бал; з 10 до 30 % включно – 4 бали; понад 30 % – 6 бали; б) патологічні зміни на шкірі, що характеризують гостроту процесу: немає – 0 балів, гіперемія – 1 бал; гіперемія на фоні ущільнення – 3 бали; ліловий вінчик по периферії осередків на фоні склерозування – 3 бали; бурий колір – 1 бал; наявність декількох зазначених ознак – 4 бали; в) атрофічні зміни: відсутність атрофії – 0 балів; наявність не на всіх ділянках – 1 бал; наявність на всіх ділянках – 2 бали.

Таблиця 1

Співвідношення відстаней між змінною „Ступінь тяжкості стану” та іншими змінними, і поправочний коефіцієнт ваг цих змінних у порівнянні з первісною оцінкою

Змінні	Відстань між змінними та змінною „Ступінь тяжкості”	Поправочний коефіцієнт для нових балів
Стан сполучнотканинного обміну	7,00	2,0
Рівень антитіл до ДНК	7,51	1,9
Розповсюдженість патологічного процесу на шкірі	7,77	1,8
Рівень гострофазових показників та МСМ	8,55	1,6
Скарги	9,79	1,4
Стан імунного статусу	10,34	1,4
Гострота запального процесу на шкірі	11,23	1,3
Анамнез	12,06	1,2
Гістологічні зніми	12,08	1,2
Зміни у клінічному аналізі крові	12,61	1,1
Зміни у клінічному аналізі сечі	13,30	1,1
Вираженість атрофії шкіри	13,54	1,0
Генетична схильність	14,03	1,0

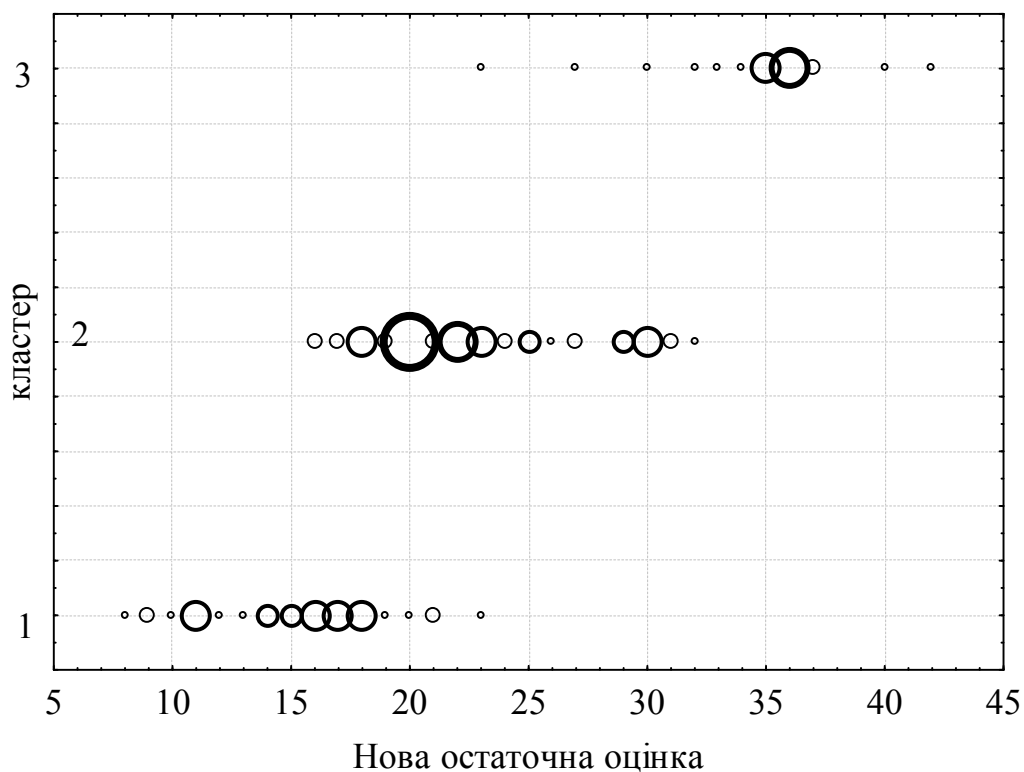


Рис. 8. Бульбашна діаграма розсіяння для змінних „Нова остаточна оцінка” і „Кластер”.

Таблиця 2

Розподіл хворих за тяжкістю стану за бальною оцінкою і кластером

	Тяжкість за оцінкою	Кластер 1 (1 ступінь тяжкості)	Кластер 2 (2 ступінь тяжкості)	Кластер 3 (3 ступінь тяжкості)	Всього
Кількість хворих	1	25	4	0	29
%		86,2%	13,8%	0%	100%
Кількість хворих	2	8	43	2	53
%		15,1%	81%	3,8%	100%
Кількість хворих	3	0	1	17	18
%		0%	5,5%	94,5%	100%
Кількість хворих	Всього	33	48	19	100

IV. Клініко-лабораторне обстеження, що включає:

1) патологічні зміни з боку периферичної крові: гіпохромна анемія, лейкопенія, збільшення ШОЕ (немає – 0 балів, невиразні зміни – 1 бал, виразні – 2 бали, сукупність декількох ознак – 3 бали);

2) патологічні зміни з боку нирок і сечовивідних шляхів: протеїнурія, циліндрурія, лейкоцитурія (немає – 0 балів, невиразні зміни – 1 бал, виразні – 2 бали, сукупність декількох ознак – 3 бали);

3) патологічні зміни, що характеризують гострозапальні прояви та синдром ендогенної інтоксикації: підвищення вмісту сіалових кислот, МСМ (немає – 0 балів, невиразні зміни – 2 бал, виразні – 4 бали), поява С-реактивного протеїну (5 балів);

4) характеристика сполучно-тканинного обміну за вмістом серомукоїдів, ГАГ, глікопротеїдів у крові, оксипроліну в сечі (немає підвищення – 0 балів, невиразні зміни – 2 бал, виразні – 4 бали, сукупність декількох ознак – 6 бали);

5) характеристика імунного статусу:

а) зменшення кількості та функціональної активності Т-лімфоцитів, у тому числі Т-хелперів (CD4) і Т-супресорів (CD8), а також зміни кількості натуральних кілерів (CD16), В-лімфоцитів (CD20), експресії рецепторів апоптозу (CD95) та фактору адгезії клітин (CD54); підвищення кількості Ig A, G і M, ЦІК, ЦІК-константи (немає – 0 балів, невиразні зміни – 1 бал, виразні – 3 бали, сукупність більше двох ознак – 4 бали);

б) рівень Ат до нативних, денатурованих і формалізованих ДНК (нормальний – 0 балів, підвищений – 2 бали, значно підвищений – 4 бали);

6) гістологічні дослідження шкіри залежно від виявленої стадії: еритематозна і склеротична стадії - 2 бали, атрофічна - 1 бал;

7) генетичні дослідження (наявність генетичної схильності - 1 бал, відсутність - 0 балів). Нами при наявності генетичної схильності при виявленні генотипів AA і AG хворим присвоювався 1 бал, при наявності генотипу GG, що характеризувало знижену схильність, - 0 балів.

При визначенні остаточної оцінки ступеня тяжкості захворювання до 17 балів включно констатують легкий ступінь тяжкості, від 18 до 31 бала – середній, понад 31 бал – тяжкий.

Залежно від визначення ступеня тяжкості ОСД хворі були розподілені на три групи. До I групи з легким ступенем тяжкості увійшло 29 пацієнтів, до II групи – 53 пацієнтів, до III групи – 18. Хворим у динаміці (до, після лікування і при повторних зверненнях) призначали згідно зі ступенем тяжкості відповідний комплекс лікувально-профілактичних заходів, що дозволило покращити стан здоров'я пацієнтів, зменшити кількість та вираженість рецидивів, запобігти ускладнень. Отже, наш досвід клінічного спостереження за хворими стверджує необхідність визначення ступеня тяжкості

ОСД на початку, наприкінці лікування та при повторних звертаннях до лікаря.

Висновки

1. Для об'єктивної оцінки ступеня тяжкості ОСД та призначення адекватних лікувально-профілактичних заходів і ефективності терапії розроблено бальну шкалу оцінки ступеня тяжкості, що включає 13 показників, що характеризують скарги, анамнез хвороби та життя, об'єктивний статус і місце захворювання, лабораторні показники.

2. Розроблена бальна шкала оцінки ступеня тяжкості ОСД з високою точністю дозволяє констатувати ступінь тяжкості у хворих: загальна точність становить 85 %, а чутливість (процент вірно кваліфікованих тяжких випадків) – 94,5 %.

3. Використання розробленої шкали дозволяє підвищити ефективність терапії і тим самим запобігти прогресуванню захворювання та рецидивів, підвищити якість життя пацієнта і отримати значний соціально-економічний ефект.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Воронцов К.В. Лекции по логическим алгоритмам классификации / К.В. Воронцов. – <http://www.ccas.ru/voron/teaching.html/LogicAlgs.pdf>.
2. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медпресс-информ, 2004. – 920 с.
3. Коваленко В.Н. Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения / В.Н. Коваленко, Н.М. Шуба. – К., 2002. – 244 с.
4. Мавров И.И. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии: Пособие для врачей, интернов и студентов / И.И. Мавров, Л.А. Болотная, И.М. Сербина. – Х.: Факт, 2007. – 792 с.
5. Орлов А.И. Нечисловая статистика / А.И. Орлов. – М.: МЗ-Пресс, 2004. – 513 с.
6. Прикладная статистика: Классификация и снижение размерности / С.А. Айвазян, В.М. Бухштабер, И.С. Енюков, Л.Д. Мешалкин; под ред. С.А. Айвазяна. – М.: Финансы и статистика, 1989. – 607 с.
7. Рунион Р. Справочник по непараметрической статистике: Современный подход: Пер. с англ. Е.З. Демиденко / Р. Рунион. – М.: Финансы и статистика, 1982. – 198 с.
8. Холлендер М. Непараметрические методы статистики: Пер. с англ. Д.С. Шмерглинг / М. Холлендер, Д. Вулф; под ред. Ю.П.Адлера, Ю.Н.Тюрина. – М.: Финансы и статистика, 1983. – 518 с.
9. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67. – P. 195–205.

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ШКАЛЫ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

В.В.Савенкова, А.В.Арсеньев

Цель работы – разработка балльной шкалы оценки степени тяжести ограниченной склеродермии на основании статистического анализа клинико-лабораторных показателей. Исследовалось 100 больных ограниченной склеродермией с разными стадиями и степенью тяжести. Были проанализированы 74 показателя, характеризующие жалобы больного, анамнез болезни и жизни, объективный статус, место заболевания и лабораторные показатели основных параметров гомеостаза. Методом статистического анализа были выделены значимые показатели, которые вошли в шкалу оценки степени тяжести заболевания. Был уточнен вклад каждого из показателей в агрегированные переменные и

присвоено количество баллов. При определении окончательной оценки степени тяжести заболевания до 17 баллов включительно констатируют легкую степень тяжести, от 18 до 31 балла – среднюю, свыше 31 балла – тяжелую. Использование разработанной шкалы позволяет объективно оценить состояние больного, прогнозировать течение и назначить адекватные лечебно-профилактические мероприятия.

MATHEMATICAL SUBSTANTIATION OF THE ESTIMATION SCALE OF SEVERITY LEVEL OF LIMITED SCLERODERMA

V.V.Savenkova, A.V.Arseniev

Purpose of the work is to work out a mark scale of an estimation of severity level sick of the limited scleroderma on the basis of the statistical analysis of clinico-laboratory indicators. It was investigated 100 patients with limited scleroderma with different stages and severity level. 74 indicators characterising the complaints of the patient, the illness and life anamnesis, the objective status, a place of disease and laboratory indicators of key parametres of a homeostasis have been analysed. The method of the statistical analysis had been allocated significant indicators which have entered into a scale of an estimation of severity level of disease. The contribution of each of indicators has been specified and the quantity of points is appropriated. At definition of a definitive estimation of severity level of disease to 17 points inclusive ascertain easy severity level, from 18 to 31 points – average, over 31 points – serious. Use of the developed scale allows to estimate objectively a condition of the patient, to predict the course of the disease and to prescribe adequate treatment-and-prophylactic actions.

УДК 616. 594. 14: 577. 27

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФОРМЫ И СТАДИИ ПРОЦЕССА

Л.В.Юрлова

Одесский национальный медицинский университет

Ключевые слова: цитокины, гнездовая алопеция, формы, стадии процесса.

Актуальность темы. Проблема гнездовой алопеции (ГА) была и остается актуальной по ряду причин: увеличение заболеваемости с нарастанием тяжелых, торпидных форм, частое поражение детей и лиц молодого возраста с развитием косметических дефектов, нерешенность некоторых вопросов этиологии, патогенеза и лечения заболевания [4, 7, 14]. Несмотря на то, что подавляющее большинство исследователей относят ГА к аутоимунным заболеваниями [3], многие

вопросы ее патогенеза остаются не до конца выясненными. Только в последние десятилетия появились работы по изучению цитокинов у больных [10, 11, 13], однако, полученные результаты весьма противоречивы.

По данным некоторых исследователей, у больных ГА формируется дисбаланс цитокинов типа Th1 и Th2. Об этом свидетельствует то, что при тотальной алопеции, в острую стадию процесса наблюдается преобладание цитокинов Th1 (ИФН- γ , ИЛ-2 и ФНО- α), тогда как при локальной форме или подострой стадии процесса развивается Th2 цитокиновый профиль (ИЛ-4, ИЛ-10)