

10. Kina S., Brugera A. Invisible: Esthetic ceramic restorations. – Sao Paulo: Arte Medicas. – 2009. – P.23-48.
11. Magne P., Magne M. Treatment of extended anterior crown fractures using type IIIA bonded porcelain restorations. // J. Calif Dent. Assoc. – 2005. – Vol. 33. – P.387-396.
12. Mclean J.W. Development of esthetics in aluminous porcelain restoration // J Esthet. Dent. – 1997. – Vol. 9. – P.208-214.
13. Mclean J.W. The science and art of dental ceramics. Bridge design and laboratory procedures in dental ceramics. – Chicago: Quintessence. – 1982. – P.21-27.
14. Massironi D. Precision in dental esthetics. – Milan: Quintessence. – 2008. – P.342-374.
15. Raptis N.V., Michalakakis K.X., Hirayama H. Optical behavior of current ceramic systems // Int. J. Periodontics Restorative Dent. – 2006. – Vol. 26. – P.31-41.
16. Sulamain F., Chai J., Jameson L.M. A comparison of the marginal fit of In-ceram, IPS Empress and Procera crowns // Int. J. Prosthodont. – 1997. – Vol. 10. – P.478-484.
17. Tinscert J. Marginal fit of alumina-and zirconia-based fixed partial dentures produced by a Cad/Cam system // Oper dent. – 2001. – Vol. 26. – P.367-374.
18. Touati B., Miara P., Nathanson D. Esthetic dentistry and ceramic restorations. – London: Martin Dunitz. – 1999. – P.11-61.
19. Williams T. Porcelain veneer fabrication. Platinum foil and refractory model techniques // Ont. Dent. – 1989. – Vol. 10. – P.635-637.
20. Yeo I.S., Yans J.H., Lee J.B. In vitro marginal fit of three all-ceramic crown systems // J. Prosthet. dent. – 2003. – Vol. 90. – P.459-464.

Информация об авторе: Вартанов Тимур Олегович – аспирант, 127473, Москва, Дегагская ул., 20/1, e-mail: vartanovt@mail.ru.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ХОХЛОВА Н.И., ТОЛОКОНСКАЯ Н.П., ВАСИЛЕЦ Н.М., ПРОВОРОВА В.В. – 2012
УДК 616.36-002.1-099-036:51

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗА ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ОСТРОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В НА ОСНОВЕ ИНТЕГРАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Наталья Игоревна Хохлова¹, Наталья Петровна Толоконская^{1,2}, Наталья Михайловна Василец¹,
Вероника Валерьевна Проворова¹

(¹Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О. Маринкин, кафедра инфекционных болезней, зав. – д.м.н., проф. Н.П. Толоконская; ²НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН, директор – член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Л.М. Непомнящих, отдел региональных проблем инфекционной патологии, зав. – д.м.н., проф. Н.П. Толоконская)

Резюме. С использованием теоремы Байеса разработана математическая модель прогноза тяжелой формы острого вирусного гепатита В с учетом интегральной клинической оценки эндогенной интоксикации (ЭИ). Установлена прогностическая значимость ряда клинических и биохимических симптомов раннего периода болезни, данных о характере и взаимосвязях определенных видов исходной соматической патологии и лабораторных показателей ЭИ – содержания малонового диальдегида в сыворотке крови, эффективной концентрации альбумина и резерва связывания альбумина. Определена величина суммы прогностических коэффициентов (8 баллов и более), которая с вероятностью 95% и более свидетельствует о риске развития тяжелой формы острого вирусного гепатита В.

Ключевые слова: острый вирусный гепатит В, математическая модель прогноза, эндогенная интоксикация.

THE MATHEMATICAL MODEL OF PROGNOSIS OF THE ACUTE VIRAL HEPATITIS B SEVERE FORMS ON THE BASE OF INTEGRAL CLINICAL VALUATION OF ENDOGENIC INTOXICATION

N.I. Khokhlova¹, N.P. Tolokonskaya^{1,2}, N.M. Vasilez¹, V.V. Provorova¹

(¹Novosibirsk State Medical University of Roszdrav; ²SI RI for Regional Pathology and Pathomorphology of SB RAMS)

Summary. The mathematical model of prognosis of the acute viral hepatitis B severe form was created using Bayes' theorem on the base of integral clinical valuation of endogenous intoxication (EI). The prognostic value of the early period of clinical and biochemical manifestations, data about the character and communications of previous somatic diseases and the laboratory indicators of EI (malone dialdehyde level in serum, albumin effective concentration, albumin binding reserve) were established. The sum of prognostic coefficients greater or equal 8 points testifies to the risk of the acute viral hepatitis B severe form with the probability $\geq 95\%$.

Key words: acute viral hepatitis B, mathematical model of prognosis, endogenous intoxication.

В последнее десятилетие в России на фоне значительного распространения в популяции персистирующей HBV-инфекции отмечено существенное снижение заболеваемости острым вирусным гепатитом В (ОВГВ), однако при этом возросли доля его тяжелых форм и трудности прогнозирования риска fulminантного ВГВ и летальных исходов [1]. Острые вирусные гепатиты (ОВГ) в большинстве случаев развиваются на фоне сочетанной соматической патологии, что предполагает наличие исходной эндогенной интоксикации (ЭИ) на

уровне внеклеточного матрикса и клеток, меняющей характер физиологических реакций организма. Это напрямую связано с негативными изменениями реактивности и иммунитета организма и существенно влияет на характер клинических проявлений заболевания [9-11].

В этих условиях внешние симптомы ОВГ, весьма сходные у больных в ранний период болезни, еще менее информативны для диагноза и прогноза ее тяжелых и fulminантных форм [6]. Стандартные биохимические

и гематологические показатели также не имеют высокой прогностической значимости и не характеризуют выраженности ЭИ, являющейся ведущим критерием тяжести болезни [4,13,14]. С этих позиций целесообразно применение разработанной нами ранее интегральной клинической оценки ЭИ, в которой особое значение приобретают данные о характере и взаимосвязях различных соматических заболеваний больного.

В рамках интегральной оценки ЭИ представляется перспективным использование ее суммарных лабораторных показателей: уровня малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови, характеризующего гидрофильный компонент ЭИ, эффективной концентрации альбумина (ЭКА) и резерва связывания альбумина (РСА), отражающих гидрофобный компонент ЭИ, что было показано нами ранее при ОВГ [9,10].

Простое суммирование клинических и лабораторных данных недостаточно для целостного представления о нарушениях в организме больного и прогноза тяжелого течения болезни. Системный подход в клинической диагностике обеспечивается созданием математических моделей, определяющих прогностическую значимость каждого из используемых показателей и формирующих на их основе интегральную оценку [3,5,7,8].

Цель исследования: разработать математическую модель раннего прогноза тяжелых форм ОВГВ с учетом интегральной оценки ЭИ.

Материалы и методы

В исследование были включены 102 больных ОВГВ в возрасте от 17 до 68 лет (средний возраст $27,5 \pm 0,97$ лет), находившихся на лечении в МБУЗ г. Новосибирска ГИКБ №1. Диагноз ОВГВ был подтвержден определением маркеров ОВГВ методом ИФА: НВsAg, НВeAg, IgMНВсog при отсутствии IgG к антигенам НВV. У 18 больных была диагностирована микст-инфекция: ОВГВ+С (17 случаев) и ОВГВ+С+D (1 случай). В числе 102 больных ОВГВ тяжелая форма была у 38 больных (из них в 2 случаях – фульминантный ОВГВ, в одном – с летальным исходом), среднетяжелая – у 64 больных. Степень тяжести ОВГВ устанавливалась по совокупности клинико-биохимических показателей, учтенных за весь период острой фазы болезни [6].

В работе применялась разработанная нами многофакторная система клинической диагностики вирусных гепатитов, учитывающая интегральные показатели ЭИ [9,10]. Данная система предусматривает изучение симптомов острой фазы болезни и стандартных функциональных проб печени в сопоставлении с клиническими данными о характере, хронологии развития и взаимосвязях соматических заболеваний, свидетельствующих об исходной ЭИ и негативных изменениях реактивности организма. Так, в значительном временном масштабе оценивались частота, характер и взаимосвязи острых инфекционных заболеваний (ОИЗ), хронических заболеваний, обусловленных эндогенными инфекциями (ХЗОЭИ), заболеваний пищеварительной системы, хронических заболеваний дегенеративного характера (заболеваний с выраженными атрофическими, склеротическими процессами и опухолей); а также токсические воздействия на организм в анамнезе (алкоголизм, наркомания).

Интегральная оценка ЭИ дополнялась определением содержания МДА в сыворотке крови, исследовали по методике Н. Esterbauer [12], ЭКА и ОКА сыворотки крови – флуоресцентным методом Ю.А. Грызунова и соавт. [2] на флюориметре «Hitachi MPF-4» с использованием набора реактивов «Альбумин-Зонд» (г. Москва). РСА рассчитывался как соотношение ЭКА и ОКА в усл. ед. Исследование показателей ЭИ осуществлялись в 1-3-й день желтушного периода болезни.

Статистический анализ данных проводили с помощью программы «STATISTICA-6» с применением критерия Манна-Уитни для средних величин ($M \pm m$) и критерия χ^2 для относительных величин.

Риск развития тяжелой формы ОВГВ прогнозировали по формуле вероятности гипотез (теореме Байеса) [7,8]. Прогностические коэффициенты каждого фактора риска рассчитывали по методике Е.В. Гублера [4]. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

В разработку математической модели прогноза были включены те показатели и их градации, в отношении которых были установлены достоверные отличия ($p < 0,05$) между группами тяжелого и среднетяжелого ОВГВ в ранние сроки болезни (в преджелтушном периоде и в 1-3-й дни желтушного периода).

Так, в эти сроки болезни при тяжелом ОВГВ статистически значимо чаще, чем при среднетяжелом, отмечались такие симптомы, как рвота (63,2% и 34,4% соответственно), анорексия (52,6% и 14,1%), головная боль (47,4% и 25%), головокружение (31,6 и 9,4%), нарушение сна (36,8% и 12,5%), смена субфебрилитета на фебрилитет (13,2% и 3,1%), геморрагические проявления (21,2% и 6,3%) и интенсивная желтуха (52,6% и 21,9%), $p < 0,05$.

В группе больных тяжелым ОВГВ по сравнению с оппозиционной группой была установлена статистически значимо большая частота изменений характера ОИЗ, выражающихся в отсутствии фебрильной температуры, утрате цикличности (57,9% и 39,1%); отсутствия любых ОИЗ в течение 5 лет и более (13,2% и 1,5%), что было сопряжено с наличием хронических соматических заболеваний и свидетельствовало о негативных изменениях реактивности организма. Также у больных тяжелым ОВГВ статистически значимо чаще отмечались токсические воздействия в анамнезе (21,1% и 9,4%), хронические заболевания, обусловленные эндогенными инфекциями (68,4% и 43,7%), заболевания желчевыводящей системы (47,4% и 25,0%), в том числе их сочетание с запорами (20,9% и 3,1%), и дегенеративные заболевания (15,8% и 3,1%), $p < 0,05$. Частота микст-инфекции статистически значимо не отличалась в группах.

Из числа показателей функционального состояния печени между группами тяжелого и среднетяжелого ОВГВ в первые 3 дня желтушного периода достоверно отличались средние показатели активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) – $2785,7 \pm 174,5$ и $2110,5 \pm 88,8$ ед/л соответственно, аспартатаминотрансферазы (АСТ) – $1954,5 \pm 147,7$ и $1285,0 \pm 88,0$ ед/л, содержания общего билирубина (Обил) – $198,0 \pm 12,3$ и $147,2 \pm 6,5$ мкмоль/л, прямого билирубина (Пбил) – $122,0 \pm 11,5$ и $78,1 \pm 4,2$ мкмоль/л, протромбинового индекса (ПТИ) $73,2 \pm 2,3$ и $84,6 \pm 1,5\%$ ($p < 0,05$). Статистически значимые различия при тяжелой и среднетяжелой форме болезни в эти сроки болезни были также установлены в отношении средних величин изученных показателей ЭИ: уровнем МДА – $9,3 \pm 0,3$ и $8,2 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно, ЭКА – $32,1 \pm 0,8$ и $36,2 \pm 0,7$ г/л и РСА – $0,74 \pm 0,01$ и $0,8 \pm 10,01$ усл. ед. ($p < 0,05$). Для указанных лабораторных показателей были также выделены градации значений, в отношении которых были получены статистически значимые различия между тяжелой и среднетяжелой формой ОВГВ (табл. 1).

Для определения прогностической значимости выбранных показателей по методике Е.В. Гублера [4] для каждого из них были рассчитаны коэффициенты правдоподобия, отражающие отношение риска развития тяжелого ОВГВ при данной градации фактора к риску среднетяжелой формы. С использованием полученного коэффициента отношения правдоподобия были рассчитаны прогностические коэффициенты (PK) по следующей формуле:

$$PK = \log(KП) \times 10,$$

где КП – коэффициент отношения правдоподобия. Полученные прогностические коэффициенты были округлены до целого числа (табл. 1).

Таблица 1

Прогностические коэффициенты (РК) клинических и лабораторных показателей у больных ОВГВ (в баллах)					
Показатели	Градации	РК	Показатели	Градации	РК
Смена субфебрилитета на фебрилитет	есть	7	Дегенеративные заболевания	есть	8
	нет	0		нет	-1
Анорексия	есть	7	Токсические воздействия	есть	4
	нет	-3		нет	-1
Рвота	есть	3	Активность АЛТ (ед/л)	≥ 3000	7
	нет	-3		< 3000	-3
Головная боль	есть	6	Активность АСТ (ед/л)	≥ 2500	7
	нет	-1		< 2500	-3
Головокружение:	есть	6	Обил (мкмоль/л)	≥ 200	9
	нет	-1		< 200	-3
Нарушения сна	есть	5	ПБил (мкмоль/л)	≥ 150	4
	нет	-1		< 150	-3
Геморрагические проявления	есть	5	ПТИ (%)	< 80	6
	нет	-1		≥ 80	-3
ОИЗ без фебрильной температуры	есть	2	ЭКА (г/л)	< 30	5
	нет	-2		30-34,5	-1
Отсутствие ОИЗ в течение 5 лет и более	есть	8	РСА (усл.ед.)	≥ 35	-2
	нет	-1		< 0,65	10
ХЗОЭИ	есть	2	МДА (ммоль/л)	0,65- 0,80	0
	нет	-4		≥ 0,80	-2
Заболевания желчевыводящих путей	в сочетании с запорами	9	МДА (ммоль/л)	≥ 10	3
	без запоров	3		< 10	-1
	нет	-4			

Интегральная оценка вероятности развития тяжелой формы ОВГВ выражалась суммой прогностических коэффициентов у каждого больного. Значения суммы прогностических коэффициентов у больных ОВГВ находились в диапазоне от -46 до 72 баллов. У больных с тяжелой формой ОВГВ эта сумма составляла от -8 до 72 баллов (в среднем 24,5±3,6 балла), со среднетяжелой – от -46 до 8 баллов (в среднем 19,6±1,6 балла), $p < 0,01$.

Таблица 2

Вероятность развития тяжелой формы ОВГВ (в %)

Сумма	Вероятность развития тяжелой формы ОВГВ
12 баллов и более	100% (абсолютная)
8 баллов и более	95% и более (очень высокая)
от -3 до 7 баллов	70% (высокая)
- 4 и менее	5% и менее (низкая)
- 9 и менее	0% (отсутствует)

ЛИТЕРАТУРА

- Асратян А.А., Исаева О.В., Михайлов М.И. Тенденция и анализ эпидемической ситуации по парентеральным вирусным гепатитам В и С в Российской Федерации и отдельных регионах // Журнал микробиол., эпидемиол. и иммунологии. – 2005. – №4. – С.40-45.
- Грызунов Ю.А., Миллер Ю.И., Добрецов Г.Е., Пестова А.Б. Флюоресцентный способ определения массовой концентрации альбумина сыворотки крови человека // Клин. лаб. диагностика. – 1994. – №5. – С.27-31.
- Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. – Л.: Медицина, 1990. – 176 с.
- Литвинова О.С., Рослый И.М. Патогенетические механизмы и диагностическое значение биохимических показателей у больных вирусными гепатитами тяжелой течения // Инф. болезни. – 2006. – №1. – С.11-13.
- Проворова В.В. Значение эпидемиологических и клинических данных в раннем прогнозе при клещевом энцефалите: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2010. – 23 с.
- Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – СПб.: Теза, 1997. – 306 с.
- Флетчер Р., Вагнер Э. Основы доказательной медицины. – Пер. с англ. – М.: МедиаСфера, 2004. – 352 с.

Далее полученный диапазон был разделен на интервалы в соответствии с разной вероятностью (риском) развития тяжелой формы ОВГВ (табл. 2). Установлено, что с вероятностью 95% и более можно прогнозировать развитие тяжелого ОВГВ у больных с суммой баллов 8 и более. У двух больных с фульминантным ОВГВ сумма баллов составила 51 и 43 соответственно (с летальным исходом во втором случае).

При создании математической модели раннего прогноза тяжелых форм ОВГВ мы исходили из идеи интегральной клинической оценки ЭИ, для чего была использована разработанная нами ранее многофакторная система клинической диагностики ОВГ, выходящая за рамки данной нозологической формы [9,10]. Применение интегральной клинической оценки ЭИ позволило включить в математическую модель прогноза не только клинические симптомы и показатели функционального состояния печени, характеризующие нозологическую форму, но и клинические факты о характере и взаимосвязях соматических заболеваний, свидетельствующие об исходной ЭИ, что было дополнено информативными современными лабораторными показателями ЭИ.

Таким образом, с применением теоремы Байеса определены клинические и лабораторные показатели и их градации, значимые для прогноза развития тяжелой формы ОВГВ в ранние сроки болезни. Установлена величина суммы прогностических коэффициентов (8 баллов и более), свидетельствующая с вероятностью 95% и более о риске развития тяжелой формы ОВГВ. В противовес тому, что обычная оценка совокупности симптомов острой фазы ОВГВ и стандартных лабораторных показателей позволяет достоверно верифицировать степень тяжести лишь в поздние сроки болезни, разработанная нами математическая модель с учетом интегральной клинической оценки ЭИ существенно расширяет возможности клинического диагноза и раннего прогноза при ОВГВ и, тем самым, служит основой своевременной качественной терапии.

- Шиган Е.Н. Применение современных математических методов и вычислительной техники для изучения здоровья населения. – М., 1973. – 135 с.
- Хохлова Н.И., Путьшев А.Б., Толоконская Н.П. и др. Значение показателей связывающей способности сывороточного альбумина в клинической оценке эндогенной интоксикации при острых вирусных гепатитах // Клин. лаб. диагностика. – 2007. – №8. – С.35-39.
- Хохлова Н.И., Толоконская Н.П., Лапицкая Н.М. и др. Критерии оценки эндогенной интоксикации при остром вирусном гепатите В и их клиническое значение // Инфекционные болезни. – 2007. – №2. – С.11-15.
- Чуйкова К.И., Катанахова Л.Л., Якимов В.Л. и др. Острый гепатит А в Томске в 2005-2006 гг. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – №1. – С.8-10.
- Esterbauer H., Cheeseman K.H. Determination of aldehydic peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal // Methods Enzymol. – 1990. – Vol. 186. – P.407-420.
- Svirtilih N., Simonovic J., Dokic L., et al. Characteristics of patients dying from acute viral hepatitis in Serbia // Turk. J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 22. №2. – P.152-154.
- Yoshida M. Accurate prediction of fulminant hepatic failure in severe acute viral hepatitis: multicenter study // J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 37. №11. – P.916-921.

Информация об авторах: Хохлова Наталья Игоревна – к.м.н., доцент, научный сотрудник, 630099, Новосибирск, ул. Семьи Шамшиной, 40, e-mail: talitas@bk.ru, тел. (383) 2181995; Толоконская Наталья Петровна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, заведующий отделом; Василец Наталья Михайловна – к.м.н., ассистент кафедры, м.н.с.; Проворова Вероника Валерьевна – к.м.н., ассистент кафедры, научный сотрудник.