

СПОСОБ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МУКОВИСЦИДОЗА

В.В. Чикунов, Н.А. Ильенкова

Красноярская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; Краевая клиническая больница, гл. врач – Б.П. Маштаков; Региональное отделение Российского центра муковисцидоза, руководитель – д.м.н., проф. Н.А. Ильенкова.

Резюме. Разработана математическая модель, позволяющая с достоверностью до 95% проводить дифференциальную диагностику муковисцидоза и основных заболеваний из «групп поиска».

Ключевые слова: муковисцидоз, рецидивирующий бронхит, бронхиальная астма, хронический бронхит, синдром нарушенного кишечного всасывания, дифференциальная диагностика, математическая модель.

Многообразие клинических проявлений муковисцидоза и его сходность с другими заболеваниями затрудняет своевременную диагностику. Ранняя постановка диагноза «муковисцидоз» позволяет избежать ненужных, обременительных, дорогостоящих диагностических и терапевтических мероприятий, своевременно привлечь родителей в лечебно-реабилитационный процесс. В настоящее время «Консенсус по муковисцидозу» (1995) определяет «группы поиска» по муковисцидозу, которые требуют настороженности в дифференциальной диагностике с данным заболеванием [1]. Указанные обстоятельства определяют актуальность разработки дополнительных методов для постановки диагноза «муковисцидоз».

Целью настоящей работы явилось разработка математической модели для дифференциальной диагностики муковисцидоза и основных заболеваний из «групп поиска» по данной патологии.

Материалы и методы

Проведено обследование 419 больных из «групп поиска» по муковисцидозу: с хронической бронхолегочной патологией у 110 (26,3%) (с распространенным поражением бронхов у 67 (60,9%), с локальным поражением бронхов – у 43 (39,1%); бронхиальной астмой – у 127 (30,3%) (с легкой степенью тяжести – у 58 (45,7%), со среднетяжелой – у 21 (16,5%), с тяжелой – у 48 (37,8%); рецидивирующим бронхитом – у 77 (18,4%); гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью – у 20 (4,8%); синдромом нарушенного кишечного всасывания – у 32 (7,5%); сахарным диабетом – у 30 (7,2%); задержкой полового и физического развития – у 20 (4,8%); сибсов – у 3 (0,7%).

Для построения математической модели обследовали 24 ребенка с муковисцидозом, из них 18 (75,0%) со смешанной формой заболевания, 4 (16,7%) – с легочной формой и 2 (8,3%) – кишечной формой муковисцидоза.

Проведен статистический анализ данных анамнеза, клинического осмотра, показателей функции внешнего дыхания. Осуществлялся анализ параметров: объем форсированного выдоха за 1 секунду – ОФВ₁; форсированная жизненная емкость легких – ФЖЕЛ; максимальная скорость выдоха – РЕФ; мгновенный объем скорости после выдоха 25 % ФЖЕЛ – МОС 25 % (характеризующий бронхиальную проходимость на уровне крупных бронхов); мгновенный объем скорости после выдоха 50 % ФЖЕЛ – МОС 50 % (тоже на уровне средних бронхов); мгновенный объем скорости после выдоха 75 % ФЖЕЛ – МОС 75 % (тоже на уровне мелких бронхов), весо-ростового индекса (ВРИ), данных бактериологического посева мокроты и копрологического исследования.

Для построения прогностического правила дифференциальной диагностики муковисцидоза и основных заболеваний из «групп поиска» была построена математическая модель с использованием мультиномиальной логистической регрессии [2]. С целью определения операционных

характеристик решающего правила, проводили испытание разделяющей функции на «референтной» выборке.

Для клинических признаков в исследуемых группах детей с распространенным хроническим бронхитом (ХБ), рецидивирующим бронхитом (РБ), бронхиальной астмой (БА) и синдромом нарушенного кишечного всасывания рассчитывали чувствительность – Sensitivity (Se), специфичность – Specificity (Sp), долю истинно положительных параметров – True Positives Rate (TPR), долю ложно положительных параметров – False Positives Rate (FPR).

Анализ качественных признаков осуществлялся на основе сравнения частот их проявления в исследуемых группах с последующей попарной проверкой статистической достоверности различий значений частот с использованием критерия согласия χ^2 . Для средних значений рассчитан доверительный интервал (ДИ) с достоверностью 95%.

Результаты и обсуждения

В результате проведенной пошаговой логистической регрессии определены переменные значения, вносящие достоверные различия в дискриминацию групп. Для определения операционных характеристик решающего правила рассчитана и построена регрессионная функция по четырем показателям (ОФВ 1, ВРИ, наличие высева *Ps. aeruginosa* и присутствие стеатореи в копрограмме) (табл.1).

Исходная выборка – дети из «групп поиска», в которых был верифицирован диагноз «муковисцидоз» (n=304), была случайным образом разделена на две равные части [1] – «обучающую» (n=152) и «референтную» (n=152). Построение модели выполнялось на «обучающей» группе (n=152). На «референтной» группе, которая не включалась в построение модели, проверялась работоспособность математической модели (n=152). Установлено, что в «обучающей» группе доля выявленных больных детей муковисцидозом среди группы с хроническим бронхитом составила $12,1 \pm 5,7\%$, рецидивирующим бронхитом – $10,6 \pm 4,4\%$, бронхиальной астмой

– $1,9 \pm 1,9\%$, синдромом нарушенного кишечного всасывания – $10,6 \pm 7,5\%$.
 Общий процент выявления составил 54,0%. В «референтной» группе доля обнаруженных больных муковисцидозом среди группы с хроническим бронхитом равнялась $2,9 \pm 2,9\%$, рецидивирующим бронхитом – $1,4 \pm 1,4\%$, бронхиальной астмой – $1,4 \pm 1,4\%$, синдромом нарушенного кишечного всасывания – $15,4 \pm 9,6\%$. Общий процент выявления составил 21,07%.

Таблица 1

**Расчет операционных характеристик для клинико-лабораторных признаков
 в «группах поиска» (n=304)**

Группа	Признак	Операционные характеристики для переменных значений				
		Se (%)	Sp (%)	TPR (%)	FPR (%)	χ^2
Хронический бронхит распространенный/МВ	ВРИ	71,4 (63,9-80,3)	15,9 (8,8-24,4)	44,8 (40,1-50,4)	36,8 (20,3-56,6)	2,1
	Высев Ps. aeruginosa	29,4 (15,5-48,9)	10,1 (6,7-15,0)	7,5 (3,9-12,4)	36,8 (24,4-54,3)	28,9
	ОФВ1	78,1 (75,6-80,3)	25 (4,7-67,1)	89,3 (86,4-95,4)	12,5 (2,3-43,4)	0,02
	Признаки стеатореи	15 (8,3-29,4)	3,0 (1,0-7,4)	4,5 (2,5-8,8)	10,5 (3,5-25,7)	59,92
Рецидивирующий бронхит/МВ	ВРИ	67,7 (63,9-80,3)	11,3 (6,3-17,3)	28,6 (24,5-33,7)	36,8 (20,4-56,6)	7,97
	Высев Ps. aeruginosa	25,0 (11,6-45,3)	8,8 (6,1-12,8)	5,2 (2,4-9,4)	36,8 (25,5-53,9)	36,87
	ОФВ1	34,6 (29,2-47,2)	2,9 (0,8-7,5)	11,7 (9,8-15,9)	10,5 (3,1-27,7)	46,7
	Признаки стеатореи	34,6 (29,2-47,2)	2,9 (0,8-7,5)	11,7 (9,8-15,9)	10,5 (3,1-27,7)	46,7
Бронхиальная астма/МВ	ВРИ	78,9 (63,9-80,3)	7,9 (4,2-12,3)	35,4 (32,9-38,5)	36,8 (19,8-57,5)	5,338
	Высев Ps. aeruginosa	7,7 (1,4-20,7)	70,0 (61,9-86,9)	25,0 (4,7-67,2)	36,8 (32,6-45,7)	2,1
	ОФВ1	74,1 (71,0-83,2)	5,9 (1,1-20,4)	55,6 (53,3-62,4)	12,5 (2,3-43,4)	2,82

	Признаки стеатореи	34,6 (29,2- 47,3)	1,7 (0,5- 4,4)	7,1 (0,6- 9,7)	10,5 (3,1- 27,9)	76,64
Синдром нарушенного кишечного всасывания/МВ	ВРИ	40,0 (26,5- 56,6)	22,6 (13,9- 33,3)	25,0 (16,6- 35,4)	36,8 (22,6- 54,3)	7,282
	Высев Ps. aeruginosa	7,7 (1,4- 20,7)	17,9 (15,9- 25,0)	3,0 (0,6- 11,3)	36,8 (32,5- 51,3)	23,3
	Признаки стеатореи	39,3 (34,2- 50,4)	8,7 (2,5- 22,3)	34,4 (29,9- 44,1)	10,5 (3,1- 27,0)	14,62

В результате проведения логистической регрессии были определены коэффициенты регрессионной функции (табл. 2).

Таблица 2

Коэффициенты регрессионной функции (РФ)
(результат логистической регрессии)

Диагноз	Показатель		Коэффициент РФ	χ^2
Хронический бронхит распространенный/МВ		Константа	-1,47405	21,25
	X ₁	ВРИ	-0,099419	
	X ₂	Высев Ps. aeruginosa	-14,5135	
	X ₃	ОФВ1	5,624592	
	X ₄	Признаки стеатореи	-11,2299	
Рецидивирующий бронхит/МВ		Константа	-8,34544	6,73
	X ₁	ВРИ	0,2	
	X ₂	Высев Ps. aeruginosa	-10,3464	
	X ₃	ОФВ1	0,1	
	X ₄	Признаки стеатореи	-37,0654	
Бронхиальная астма/МВ		Константа	2,32888	9,64
	X ₁	ВРИ	0,3	
	X ₂	Высев Ps. aeruginosa	-35,7652	
	X ₃	ОФВ1	0,02230	
	X ₄	Признаки стеатореи	-7,57719	
Синдром нарушенного кишечного всасывания/МВ		Константа	30,26722	4,95
	X ₁	ВРИ	-0,023468	
	X ₂	Высев Ps. aeruginosa	0,1	
	X ₃	Признаки стеатореи	-27,6314	

Примечание: МВ – муковисцидоз

Затем осуществляется расчет регрессионной функции.

На первом этапе определяли значение функции (f).

$$f(X_1, X_2, X_3, X_4) = \text{Константа} + a * X_1 + b * X_2 + c * X_3 + d * X_4,$$

где a – весо-ростовой индекс (ВРИ в %), b – высев *Ps. Aeruginosa* (1 – есть, 0 – нет), c – FEV1 (%), d – признаки стеатореи по данным копрограммы (1 – есть, 0 – нет).

В результате расчета регрессионной функции получены следующие значения функции – f :

*Регрессионная функция для «группы хронический бронхит
распространенный/муковисцидоз»:*

$$f(X_1, X_2, X_3, X_4) = -1,47405 + a * -0,099419 + b * -14,5135 + c * 5,624592 + d * -11,2299$$

*Регрессионная функция для группы «рецидивирующий
бронхит/муковисцидоз» равнялась:*

$$f(X_1, X_2, X_3, X_4) = -8,34544 + a * 0,2 + b * -10,3464 + c * 0,1 + d * -37,0654.$$

Регрессионная функция для группы бронхиальная астма/муковисцидоз:

$$f(X_1, X_2, X_3, X_4) = -2,32888 + a * 0,3 + b * -35,7652 + c * 0,02230 + d * -7,57719.$$

*Регрессионная функция для группы синдром нарушенного кишечного
всасывания/муковисцидоз:*

$$f(X_1, X_2, X_4) = -0,023468 + a * -0,023468 + b * 0,1 + d * -27,6314.$$

На втором этапе определяли вероятность наличия изучаемой патологии по отношению к «референтному» муковисцидозу.

$$p = \frac{e^f}{1 + e^f}, \text{ где}$$

$P_{ХБ \text{ распр/МВ}}$ – вероятность развития муковисцидоза по отношению к хроническому бронхиту, e – (основание натурального логарифма) = 2,718. При получении значения $p \geq 0,5$ есть большая вероятность наличия хронического бронхита, распространенного по отношению к муковисцидозу [2].

Для проверки работоспособности математической модели были рассчитаны операционные характеристики для каждой изучаемой патологии (третий этап).

Для этого были построены четырехпольные таблицы на основе результатов классификации моделью и фактической (объективной) принадлежностью примеров к классам.

Получены следующие операционные характеристики дифференциально-диагностической математической модели:

- Для референтной выборки «хронического бронхита» распространенного чувствительность составила 77,8% (95%, ДИ: 65,8-86,3), а специфичность – 93,8% (95%ДИ: 90,9-95,9);
- Для референтной выборки «рецидивирующий бронхит» – чувствительность равнялась 81,3% (95%, ДИ: 68,7-89,6), а специфичность – 93,3% (95%ДИ: 90,0-95,6);
- Для референтной выборки – «бронхиальная астма» чувствительность – 94,3% (95%,ДИ: 89,5-97,4), а специфичность – 89% (95%ДИ: 47,3-69,1);
- Для референтной выборки «синдрома мальабсорбции», а чувствительность равнялась 64,3% (95%,ДИ: 43,2-78,7), а специфичность – 97,1% (95%ДИ: 95,0-98,6).

Таким образом, полученные операционные характеристики свидетельствуют о достаточно высокой диагностической (чувствительности и специфичности) эффективности данной модели и возможности использования ее в клинической практике для дифференциальной диагностики «муковисцидоза» и основных заболеваний из «групп поиска» по данной патологии.

Приводим два клинических примера применения модели, где осуществлялась дифференциальная диагностика синдромосходных заболеваний.

Клинический пример 1.

Больная Л., 5 лет, история болезни № 12804. Поступила в специализированное детское пульмонологическое отделение ККБ с жалобами на постоянный кашель с рождения, частые простудные заболевания. Из анамнеза известно – плохая прибавка массы тела с рождения, ежемесячно ОРВИ, неоднократно перенесла пневмонию, частые бронхиты. При осмотре: девочка отстает в физическом развитии. ВРЛ=89,0%. Грудная клетка несколько деформирована, уплощена. В легких дыхание проводится равномерно, с обеих сторон масса влажных хрипов, ЧД=26 в минуту. Сердечные тоны ритмичные, ЧСС = 98 в минуту. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, печень не увеличена. Стул 1-2 раза в сутки, оформленный. При посеве мокроты был высеян *Staph. aureus* 10*7. При копрологическом исследовании установлено отсутствие нейтрального жира, жирных кислот и наличие растительной клетчатки переваримой (+++), непереваримой (+++).

При проведении дифференциальной диагностики была использована разработанная математическая модель:

$$f(X_1, X_2, X_3, X_4) = -1,47405 + a * -0,099419 + b * -14,5135 + c * 5,624592 + d * -11,2299.$$

$$\text{Согласно модели: } f_{\text{ХБ распр./МВ}}(X_1, X_2, X_3, X_4) = -1,47405 + 89 * -0,099419 + 0 * -14,5135 + 0 * 5,624592 + 0 * -11,2299 = 7,374241; p=0,999.$$

Таким образом, диагноз «хронический бронхит» по сравнению с диагнозом «муковисцидоз» вероятен на 99,9%, тогда как соответственно вероятность наличия у данного больного диагноза «муковисцидоз» равна 1%.

При дальнейшей диагностике с использованием результатов потового теста, эндоскопических, рентгенологических методов обследования был подтвержден диагноз «хронический бронхит».

Клинический пример 2:

Больной С., 6 лет, история болезни № 9986. Поступил в специализированное детское пульмонологическое отделение для верификации диагноза с жалобами на кашель, приступообразный, с

небольшим количеством мокроты, температуру до 37,5. В анамнезе бронхиальная астма, кашлевой вариант. Получает базисную терапию – флутиказона пропионат – без эффекта. При осмотре мальчик отстает в физическом развитии. ВРИ=88%. Деформация грудной клетки. В легких дыхание ослаблено, немногочисленные влажные хрипы, ЧД=26 в минуту. Сердечные тоны ритмичные, ЧСС = 85 в минуту. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, печень увеличена +2+1,0+1,5. Стул регулярный, 3-4 раза в сутки, объемный, жирный, со зловонным запахом. При проведении спирографии – FVC – 89%, FEV1 – 88%, FEF25 – 50%, FEF50 – 57%, FEF75 – 49%. При посеве мокроты были высеяны *Ps. aeruginosa* 10*8, *Staph. aureus* 10*7. При копрологическом исследовании установлено наличие нейтрального жира (++++), жирных кислот (+++), крахмала (++)

При проведении дифференциальной диагностики была использована разработанная математическая модель:

$$f(X_1, X_2, X_3, X_4) = -2,32888 + a * 0,3 + b * -35,7652 + c * 0,02230 + d * -7,57719.$$

Согласно модели: $f \text{ БА /МВ } (X_1, X_2, X_3, X_4) = -2,32888 + 88 * 0,3 + 1 * -35,7652 + 80 * 0,02230 + 1 * -7,57719 = -1,43127; p=0,2390.$

Таким образом, диагноз «бронхиальная астма» в сравнении с диагнозом «муковисцидоз» вероятен на 24%, тогда как соответственно вероятность наличия у данного больного диагноза муковисцидоз равна 76%. При дальнейшей диагностике с использованием результатов потового теста и молекулярно-генетического исследования был подтвержден диагноз «муковисцидоз».

Таким образом, разработанная дифференциально-диагностическая модель позволяет проводить дифференциальную диагностику между распространенным «хроническим бронхитом» и «муковисцидозом» с чувствительностью составляющей 77,8% (95%,ДИ: 65,8-86,3), специфичностью – 93,8% (95%,ДИ: 90,9-95,9); между «рецидивирующим бронхитом» и «муковисцидозом» с чувствительностью – 81,3% (95%,ДИ: 68,7-89,6), а специфичностью – 93,3% (95%,ДИ: 90,0-95,6); между

«бронхиальной астмой» и «муковисцидозом» с чувствительностью – 94,3% (95%,ДИ: 89,5-97,4) и специфичностью – 59,1% (95%, ДИ: 47,3-69,1); между синдромом нарушенного кишечного всасывания и «муковисцидозом» с чувствительностью – 64,3% (95%,ДИ: 43,2-78,7), специфичностью – 97,1% (95%,ДИ: 95,0-98,6).

METHOD OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF MUCOVISCIDOSIS

V.V. Chikunov, N.A. Ilenkova

Krasnoyarsk state medical academy named in honour of V.F. Vojno-Yasenetskij

The mathematical model for differential diagnostics of mucoviscidosis and main diseases from “risk group” was development.

Литература

1. Капранов Н.И. Успехи и проблемы в диагностике и лечении муковисцидоза в России // Пульмонология. – 2001. – № 3. – С.9-16.
2. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / Применение пакета прикладных программ Statistica. – М.: Медиасфера, 2002. – 312 с.