

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ДИСФУНКЦИИ И ВОСПАЛЕНИЯ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ.

О.В.СЕМЕНОВА

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме С целью оценки качества согласия диагностических признаков дисфункции желчевыводящей системы и холецистита с диагнозом для дифференциальной диагностики этих заболеваний, проведено обследование 242 детей в возрасте от 3 до 14 лет (мальчиков 82, девочек 160), с дисфункцией желчевыводящей системы 95 детей, с холециститом 147 детей. В результате статистического моделирования заболеваний методом парной и множественной логистической регрессии, установлено высокое качество согласия для модели «ультразвуковое исследование». Модель «клиническая симптоматика» имеет качество согласия ниже, определить ошибку прогнозирования риска заболеваний в результате компьютерного анализа не всегда представляется возможным. Модель «дуоденальное зондирование» имеет качество согласия ниже, чем модели «ультразвуковое исследование» и «клиническая симптоматика», однако улучшает качество согласия модели «ультразвуковое исследование» и может быть использована при противоречивости результатов клинического обследования ребенка и результатов ультразвукового исследования.

Ключевые слова: дисфункция желчевыводящей системы, холецистит, дети.

Summary With the purpose of an estimation of quality of the consent of diagnostic attributes of disfunction of biliary system and cholecystitis with the diagnosis for differential diagnostics of these diseases, the examination 242 children in the age of from 3 till 14 years (boys 82, girls 160), with disfunction of biliary system 95 children, with cholecystitis 147 children. As a result of statistical modeling of diseases the method pair and multiple logistic regression, establishes high quality of the consent for model « ultrasonic research ». The model « clinical symptoms » has quality of the consent below, to determine a mistake of forecasting of risk of diseases as a result of the computer analysis not always it is obviously possible. Model « duodenal the sounding » has quality of the consent below, than model « ultrasonic research » and « clinical symptoms », however improves quality of the consent of model « ultrasonic research » and can be used at discrepancy of results of clinical inspection of the child and results of ultrasonic research.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210041, г.Витебск, ул. В.-Интернационалистов, д.5, кв.20, тел. 25-25-07. - Семенова О.В.

Одним из актуальных вопросов детской гастроэнтерологии является дифференциальная диагностика дисфункции и воспаления в желчевыводящей системе. Мнения об их соотношении в структуре патологии желчевыводящей системы противоречивы. Первоначально полагали, что 85% заболеваний составляет холецистит, а 15% - дисфункция желчевыводящей системы [3]. В настоящее время считают, что 92% заболеваний составляет дисфункция, а 7% холецистит и желчнокаменная болезнь [10]. Известен анализ смены представлений по этому вопросу [2]. Основной причиной противоречий является диагностика. Ориентируясь на результаты микроскопического исследования желчи, диагностировали много холециститов [7]. Отказавшись от дуоденального зондирования, учитывая результаты ультразвукового исследования и клиническую симптоматику, стали диагностировать много дисфункций. Правильная диагностика необходима для эффективной реабилитации, которая способствует предупреждению последствий болезни и полному выздоровлению [8].

Целью настоящей работы явилось определение качества согласия между диагностическими признаками и диагнозом дисфункции или воспаления желчевыводящей системы для дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Материал и методы исследования.

Для решения цели нами обследованы дети в возрасте от 3 до 14 лет, которые были выбраны случайно из числа детей, поступающих для обследования и лечения в специализированное гастроэнтерологическое отделение. Исходную выборку составили 242 ребенка, мальчиков 82, девочек 160, в возрасте 3 – 6 лет 21 ребенок, 7-11 лет 109 детей, 12-14 лет 112 детей. Холецистит выявлен у 147 детей, дисфункция у 95. С острым холециститом (МКБ К.81.0) выявлено 34 ребенка, с затяжным и рецидивирующим течением холецистита (имея в виду риск хронизации процесса – МКБ К.81.1) – 113 детей. С дисфункцией сфинктера Одди (МКБ К.83.4) выявлено 22 ребенка, с дисфункцией пузырного протока (МКБ К.82.8) - 38 детей, с дисфункцией желчного пузыря (МКБ К.82.8) - 35 детей. Соотношение дисфункции и холецистита в настоящем исследовании не характеризует истинное соотношение этих заболеваний в общей популяции детей. По признакам «возраст» и «пол» статистической значимости различий в клинических группах нами не выявлено.

При распознавании диагноза мы использовали логический подход, проводя логическое «взвешивание» признаков заболевания. Ориентировались на результаты клинико- лабораторных и инструментальных методов обследования, которые включали: жалобы, анамнез, объективное физикальное обследование, общий и биохимический анализ крови, копрограмму, обследование на гельминты, ультразвуковое исследование, фиброгастродуоденоскопию, по показаниям и при отсутствии негативизма ребенка - дуоденальное зондирование. Биохимическое исследование крови проводили для выявления изменений печени и поджелудочной железы, с этой целью исследовали билирубин, трансаминазы, альфа-амилазу, глюкозу,

холестерин, для выявления воспаления на организменном уровне - С-реактивный протеин, серогликоиды.

Признаками, позволяющими предположить заболевания желчевыводящей системы, считали: болезненность в правом подреберье, болевые симптомы Мерфи, Ортнера, Боаса, учитывали признаки интоксикации с субфебрилитетом и температурными свечками. Выявляли признаки воспаления в общем анализе крови (лейкоцитоз с нейтрофильным и палочкоядерным сдвигом, ускоренную СОЭ).

Признаками воспаления на органном уровне считали: утолщение стенки желчного пузыря более 2,5 мм, акустическую негетогенность полости желчного пузыря (пристеночную, диффузную, эхонеоднородное содержимое со сгустками), гипохогенный ободок в стенке или вокруг желчного пузыря, эпителий и лейкоциты в слизи при микроскопическом исследовании желчи (порции В и С).

Воспаление в желчевыводящей системе считали острым, если заболевание имело четко обозначенное начало, продолжалось не более месяца, сопровождалось болевым синдромом различной интенсивности. Воспаление также считали острым, если ребенок ранее наблюдался по заболеванию желчевыводящей системы, а в настоящее время клиническая симптоматика резко изменилась и напоминала клиническую картину при остром аппендиците или желчную колику. Воспаление в желчевыводящей системе считали затяжным, когда четко указать момент начала заболевания не представлялось возможным (несколько недель или месяцев). Воспаление считали рецидивирующим, если ребенок ранее наблюдался по холециститу, а в настоящее время был выявлен рецидив воспаления. При выявлении затяжного и рецидивирующего течения заболевания предполагали риск хронизации процесса.

Дисмоторные расстройства выявляли по результатам дуоденального зондирования. При увеличении времени II фазы дуоденального зондирования более 10 минут определяли спазм сфинктера Одди. При увеличении времени III фазы дуоденального зондирования более 10 минут - дисфункцию желчных протоков. При снижении скорости выделения пузырной желчи менее 1мл/мин или уменьшении времени сокращения желчного пузыря менее 20 минут – дисфункцию желчного пузыря.

Ультразвуковое исследование желчевыводящей системы проводили согласно стандартным протоколам [9], учитывая применение метода у детей [1,6] Дуоденальное зондирование проводили по стандартной методике [10].

Для определения качества согласия диагностических критериев с диагнозом, мы использовали статистическое моделирование процессов «дисфункция» и «холецистит» с последующей оценкой характеристик моделей. Моделирование проводили методами парной и множественной логистической регрессии. Условием применимости метода является бинарный зависимый признак. В нашем исследовании: 1 – дисфункция, 2 – холецистит.

Модели сравнивали по величине R (доля дисперсии зависимого признака - диагноза, которую можно объяснить связью с независимыми признаками –

предикторами, в качестве предикторов перебирали результаты клинико - лабораторных и инструментальных методов обследования). Оценивали чувствительность, специфичность, отношение правдоподобия моделей и классификационный матрикс случаев распознавания диагноза. Для оценки статистической значимости моделей учитывали статистический критерий, проверяющий нулевую гипотезу о том, что относительный риск заболевания, связанный с этой переменной, равен единице и относящееся сюда значение достигнутого уровня статистической значимости.

Независимые переменные (диагностические признаки) подбирали в модель с клинической точки зрения. Моделирование проводили в 3 этапа: на первом этапе анализа методом парной логистической регрессии были выявлены диагностические признаки, имеющие уровень статистической значимости взаимосвязи с диагнозом $p < 0,05$. Эти переменные были включены в последующий анализ. На втором этапе методом множественной логистической регрессии по величине R выбирали наилучшую комбинацию из возможных 4 комбинаций (клиническая симптоматика, анализ крови, ультразвуковое исследование, дуоденальное зондирование). На третьем этапе к наилучшей комбинации признаков добавляли и исключали диагностические признаки из других комбинаций, имеющие наибольшую клиническую и статистическую взаимосвязь с диагнозом для улучшения качества согласия модели. Для проверки работоспособности моделей использовали процедуру «скользящего экзамена». Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA, версия 4.0 и 6.0 [4,6].

Результаты исследования.

На первом этапе компьютерного анализа методом парной логистической регрессии наилучшее качество согласия получено для параметров ультразвукового исследования желчного пузыря. Взаимосвязь с диагнозом толщины стенки желчного пузыря можно оценить, как $R=0,80129$ для коэффициента $b=1,58$ при $p < 1 \times 10^{-5}$, где R – доля дисперсии диагноза, которую можно объяснить клиническим признаком, b – натуральный логарифм отношения шансов для признака, p – уровень статистической значимости для коэффициента b. Взаимосвязь с диагнозом акустической негетомогенности полости желчного пузыря можно оценить как $R=0,47279$ для коэффициента $b=2,68173$ при $p=0,00189$.

Результаты второго этапа анализа, методом множественной логистической регрессии, для модели «ультразвуковое исследование» представлены в табл.1. В полученной модели $R=0,83210$, это означает, что 83% дисперсии диагнозов можно объяснить моделью ($p < 1 \times 10^{-5}$). Все предикторы модели (VAR) имели уровень статистической значимости (p-level) меньше 0,05. На основании коэффициентов «b» (Estimate) мы рассчитали риск диагноза «холецистит» в отличие от диагноза «дисфункция желчевыводящей системы» по формуле: $\text{риск} = e^{bk}$, где e – математическая константа, которая равна 2,72. В результате расчетов установили, что при утолщении стенки желчного пузыря на 1мм, риск холецистита повышается в 2,33 раза, при выявлении акустической негетомогенности полости желчного пузыря риск холецистита в 16,18 раз

больше. Классификационный матрикс такой модели прогнозирует 86% случаев распознавания диагноза «дисфункция» и 86% случаев распознавания диагноза «холецистит». Чувствительность модели составила 86%, специфичность 86%, отношение правдоподобия 6,1. Таким образом, качество распознавания диагноза для модели хорошее.

Таблица 1

Модель «ультразвуковое исследование»

STAT. NONLIN. ESTIMAT.	Model: Logistic regression (logit) N of 0: 95 1: 147 Dependent variable: Var1 Loss: Least squares Final loss: 17.751239685 R= 0,83210 Variance explained: 69,239%		
N= 242	Const. BO	VAR 2	VAR 3
Estimate(b)	-21,9115	0,846438	2,782564
Std.Err.	2,6701	0,108671	0,369711
t (239)	-8,2062	7,789028	7,526328
p-level	0,0000	0,000000	0,000000

Примечание: VAR2-толщина стенки желчного пузыря
VAR3-акустическое изображение полости желчного пузыря

Таблица 2.

Взаимосвязь клинических признаков с диагнозом по результатам анализа методом парной логистической регрессии

Клинические признаки и признаки воспаления в анализе крови	R	b	p
Интоксикация	0,50495	2,249435	0,000000
Симптом Мерфи	0,48520	3,421676	0,000650
Симптом Боаса	0,42725	2,864608	0,003854
Симптом Ортнера	0,33168	1,605923	0,000029
Увеличение печени	0,32835	1,684921	0,000903
Температура	0,29463	1,807508	0,002264
Диспепсия	0,24721	0,354287	0,000557
Ночные боли	0,22110	1,256875	0,005826
Интенсивность боли	0,12844	0,340504	0,062499
Палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы	0,21083	0,327829	0,018610
Лейкоцитоз	0,22199	0,228911	0,007379
Ускоренное СОЭ	0,15633	0,071338	0,029125

Примечание: R – доля дисперсии диагноза, которую можно объяснить клиническим признаком, b- натуральный логарифм отношения шансов для каждого признака, p – уровень статистической значимости для коэффициента b.

Результаты анализа клинических признаков заболевания и признаков воспаления на организменном уровне методом парной логистической регрессии представлены в табл.2, где показаны признаки, для которых уровень

статистической значимости коэффициента «b» меньше 0,05. Клинические признаки в таблице расположены в порядке убывания критерия R. Это означает, что наибольшее качество согласия с диагнозом выявлено для признака «интоксикация», наименьшее качество согласия с диагнозом выявлено для признака «интенсивность боли». Учитывая, что $p < 0,05$, такие клинические признаки имеют значение для дифференциальной диагностики заболеваний (исключая признак интенсивность боли). Качество согласия с диагнозом признаков воспаления по результатам общего анализа крови небольшое, однако $p < 0,05$, что характеризует значение признаков для дифференциальной диагностики.

Модели заболеваний «клиническая симптоматика», «анализ крови» и «дуоденальное зондирование» имели меньше качество согласия с диагнозом, чем модель «ультразвуковое исследование». Например, для модели из клинических признаков, представленных в табл.2, $R=0,72197$ (рассчитать ошибку для коэффициентов «b» при компьютерном анализе не представлялось возможным вследствие больших значений ошибки), для модели «болевыe симптомы» $R=0,58955$. Модель из признаков «интоксикация, ночные боли, диспепсия» имела качество согласия $R=0,57542$. Модель из признаков «температура и увеличение печени» имела качество согласия с диагнозом $R=0,40317$. Для модели «анализ крови» $R=0,31942$. Для модели «дуоденальное зондирование» $R=0,65915$ (учитывая микроскопическое исследование желчи, $p < 0,05$, так как для дисмоторных нарушений желчевыводящей системы при дисфункции и холецистите $p > 0,05$). Учитывая, что $p < 0,05$ для всех моделей, можно сделать заключение, что все модели имеют значение в дифференциальной диагностике, однако наилучшее качество распознавания диагноза имеет модель «ультразвуковое исследование».

На третьем этапе анализа мы взяли за основу модель «ультразвуковое исследование». Затем последовательно включали в модель и исключали из модели клинические признаки заболеваний и признаки воспаления на организменном уровне. Одна из моделей, имеющая лучшее качество согласия, представлена в табл.3. Установлено, что включение этих признаков в модель улучшает её качество согласия с диагнозом (для новых моделей максимальное $R=0,88683$ по сравнению с прежней моделью, в которой $R=0,85150$). Классификационный матрикс такой модели прогнозирует 88% случаев распознавания диагноза «дисфункция» и 95% случаев распознавания диагноза «холецистит». Чувствительность модели составила 95%, специфичность 88%, отношение правдоподобия 7,9, что характеризует улучшение качества распознавания диагноза.

При включении в модель «ультразвуковое исследование» результатов микроскопического исследования желчи мы получили наилучшее качество согласия с диагнозом ($R=0,92972$). Результаты представлены в табл.4.

Таблица 3.

Модель «ультразвуковое исследование и признаки воспаления на организменном уровне».

STAT. NONLIN. ESTIMAT.	Model: Logistic regression (logit) N of 0: 95 1: 147 Dependent variable: Var1 Loss: Least squares Final loss: 12.321867294 R= 0,88683 Variance explained: 78.647%			
N= 242	Estimate(b)	Std.Err	t (238)	p-level
Const. BO	-29,590400	4,381700	-6,753200	0,000000
VAR2	0,703022	0,118297	5,942869	0,000000
VAR3	2,570831	0,476252	5,398053	0,000000
VAR4	1,818264	0,678411	2,680181	0,007884
VAR5	2,524421	1,098991	2,297036	0,022504
VAR6	0,246448	0,115680	2,130422	0,034185
VAR7	0,890993	0,455852	1,954565	0,051831
VAR8	1,048307	0,467031	2,244618	0,025732
VAR9	0,100616	0,041632	2,416767	0,016429

Примечание: VAR2- толщина стенки желчного пузыря
 VAR3- акустическое изображение полости желчного пузыря
 VAR4- эхоположительный симптом Мерфи
 VAR5-симптом Боаса
 VAR6-лейкоциты в общем анализе крови
 VAR7-температура
 VAR8- выраженность интоксикации
 VAR9-скорость оседания эритроцитов

Таблица 4

Модель-1 «ультразвуковое исследование и микроскопическое исследование желчи»

STAT. NONLIN. ESTIMAT.	Model: Logistic regression (logit) N of 0: 95 1: 147 Dependent variable: Var1 Loss: Least squares Final loss: 6.407892934 R= 0,92972 Variance explained: 86.438%			
N= 189	Estimate(b)	Std.Err	t (183)	p-level
Const. BO	-43,150400	7,498100	-5,754900	0,000000
VAR2	1,416943	0,260285	5,443806	0,000000
VAR3	3,892632	0,832694	4,674747	0,000006
VAR4	-0,172854	0,584835	- 0,295561	0,767901
VAR5	2,129733	0,723784	2,942498	0,003677
VAR6	3,279034	1,006457	3,257997	0,001337

Примечание: VAR2- толщина стенки желчного пузыря
 VAR3- акустическое изображение полости желчного пузыря
 VAR4- эхоположительный симптом Мерфи
 VAR5- лейкоциты при микроскопии желчи
 VAR6- эпителий при микроскопии желчи

В модели-1 N=189, что соответствует количеству проведенных дуоденальных зондирований (при дисфункции 95, при холецистите 94), остальные случаи в процессе компьютерного анализа были исключены. Особенностью модели-1 было отрицательное значение коэффициента «b» для симптома эхо-Мерфи. Поэтому мы построили новую модель, в которой исключили «лишний» признак. Результаты представлены в табл.5. В скорректированной модели-2 R=0,92969, что практически не отличается от предшествующей модели (R=0,92972). Следовательно, качество согласия с диагнозом не ухудшилось после устранения «лишнего» признака. Учитывая, что для всех предикторов $p < 0,05$, можно сделать вывод, что все критерии

Таблица 5.

Модель-2 «ультразвуковое исследование и микроскопическое исследование желчи»

STAT. NONLIN. ESTIMAT.	Model: Logistic regression (logit) N of 0: 95 1: 147 Dependent variable: Var1 Loss: Least squares Final loss: 6.410963652 R= 0,92969 Variance explained: 86.431%			
N= 189	Estimate (b)	Std.Err	t (183)	p-level
Const. BO	-43,090200	7,481400	-5,759700	0,000000
VAR2	1,405929	0,256581	5,479473	0,000000
VAR3	3,862881	0,807884	4,781478	0,000004
VAR4	2,105861	0,707728	2,975524	0,003318
VAR5	3,229920	0,960710	3,362013	0,000941

Примечание: VAR2- толщина стенки желчного пузыря
 VAR3- акустическое изображение полости желчного пузыря
 VAR4- лейкоциты при микроскопии желчи
 VAR5- эпителий при микроскопии желчи

значимы для дифференциальной диагностики состояний «холецистит» и «дисфункция». Мы рассчитали, что при выявлении лейкоцитоза в желчи риск холецистита возрастает в 8,17 раза, при выявлении эпителия в желчи – в 25,07 раз. Классификационный матрикс такой модели прогнозирует 88% случаев распознавания диагноза «дисфункция» и 92% случаев распознавания диагноза «холецистит». Чувствительность модели составила 97%, специфичность 94%, отношение правдоподобия 16,2, что характеризует отличное качество распознавания диагноза. Процедура «скользящего экзамена» не повлияла на характеристики моделей.

Заключение и выводы.

Таким образом, в результате статистического моделирования заболеваний методом парной и множественной логистической регрессии, установлено высокое качество согласия для модели «ультразвуковое исследование». Модель «клиническая симптоматика» имеет качество согласия ниже, определить ошибку прогнозирования риска заболеваний в результате компьютерного

анализа не всегда представляется возможным. Модель «дуоденальное зондирование» имеет качество согласия ниже, чем модели «ультразвуковое исследование» и «клиническая симптоматика», однако улучшает качество согласия модели «ультразвуковое исследование» и может быть использована при противоречивости результатов клинического обследования ребенка и результатов ультразвукового исследования.

Результаты исследования позволяют сделать выводы:

1. Результаты ультразвукового исследования имеют наилучшее качество согласия с диагнозом в дифференциальной диагностике холецистита и дисфункции желчевыводящей системы у детей при использовании критериев «толщина стенки желчного пузыря» и «акустическая негетомогенность полости желчного пузыря».

2. При проведении ультразвукового исследования необходимо, прежде всего, обратить внимание на признаки воспаления в желчевыводящей системе, так как ультразвуковое исследование является основным морфологическим методом исследования желчевыводящей системы (в отличие от диагностики дисфункции желчевыводящей системы, которую можно предположить на основании результатов ультразвукового исследования).

3. Клиническая симптоматика с большой степенью вероятности (72%) позволяет предположить диагноз. При выявлении клинической симптоматики холецистита и необходимости уточнения результатов ультразвукового метода исследования может быть использовано дуоденальное зондирование, которое улучшает чувствительность диагностики методом ультразвукового исследования на 11%, специфичность на 7%, а также, независимо от ультразвукового исследования имеет хорошее качество согласия с диагнозом (на основании микроскопического исследования желчи). Это доказывает необходимость дуоденального зондирования в дифференциальной диагностике холецистита и дисфункции желчевыводящей системы. Учитывая его инвазивность, метод используют в качестве дополнительной диагностики.

4. Методы медицинской статистики позволяют оценить вероятности диагностики заболеваний и определить значение (эффективность) различных диагностических критериев для распознавания диагноза, что имеет значение для клинической практики.

Список литературы.

1. Дворяковский И.В., Чурсин В.И., Сафронов В.В. Ультразвуковая диагностика в педиатрии.-М: Медицина, 1987. – 160с.

2. Пайков В.Л. Заболевания печени и желчевыводящих путей // Гастроэнтерология детского возраста в схемах и таблицах: справочное руководство / Пайков В.Л., Хацкель С.Б., Эрман Л.В.- СПб: Специальная литература, 1998. – С.134 – 229.

3. Панчев Г., Группчев В. Клинико-рентгенологические данные при холецистите в детском возрасте // Вирусный гепатит и постгепатитные состояния: материалы международного симпозиума. – София, 1968. – 212с.

4.Пэтри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине (Серия экзамен на отлично)/ Пер. с англ.В.П.Леонова. – М.:ГЭОТАР – МЕД, 2003. -144с.

5.Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.- М.: МедиаСфера, 2003. – 312с.

6.Сапожников В.Г. Методы диагностики гастродуоденальной патологии у детей. – Тула, 2003. – 190с.

7.Скуя Н.А. Хронические заболевания желчных путей (патогенез и лабораторная диагностика). – Л.: Медицина,1972. – 228с.

8.Смычѣк В.Б. Диагноз и прогноз в медико-социальной экспертизе // Медико-социальная экспертиза и реабилитация / В.Б.Смычек, Г.Я.Хулуп, В.К.Милькаманович. – Мн.: Юнипак, 2005. – С.69 – 78.

9.Стандартные протоколы ультразвукового исследования желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков / З.А. Лемешко, Э.Я.Дубров, В.В.Митьков и др.// Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии. колопроктологии. – 2001. - №2. – С.88-90.

10.Староверов Ю.И. Заболевания органов системы пищеварения // Педиатрия: учебник для медицинских вузов / Под ред. Н.П.Шабалова.- СПб.:СпецЛит, 2002. – С.701 – 748.

11.Хавкин А.И., Харитонов Л.А. Болезни желчевыводящих путей // Гастроэнтерология детского возраста / Под ред. С.В.Бельмер, А.И.Хавкин. –М: ИД Медпрактика – М, 2003.-С.279 – 330.