

РЕНОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ПРИ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

И.И. ЗАЙЦЕВ, Д.А. АЛЕКСАНДРОВ

The object of research is children between the ages of 10 to 17 years with proteinuric nephropathy. Purpose - to determine the effect of angiotensin converting enzyme inhibitor (enalopril) on the level of proteinuria in children with kidney disease. The study was conducted at the National Center of Pediatric Nephrology and renal replacement therapy in Minsk. Analyzed 78 case histories of patients with kidney disease accompanied by proteinuria in the period 2010–2011

Ключевые слова: дети, нефропатия с протеинурией, ИАПФ, ренопротекция

Актуальность настоящего исследования обусловлена тем, что важное социально-экономическое и медицинское значение заболеваний почек сопровождающихся протеинурией, определяют их высокая распространенность, тенденция к хронизации, недостаточная эффективность терапии и формирование почечной недостаточности [1].

Исследование проводилось на базе Республиканского центра детской нефрологии и почечно-заместительной терапии г. Минска. Проанализировано 85 историй болезни пациентов с заболеваниями почек, сопровождающихся протеинурией за период 2010-2011 г

Результаты выполненного исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Частота нефропатии с протеинурией в структуре нефрологической патологии по данным архива 2-й ГДКБ г. Минска за 2007–2011 год составила 3,39%.
2. Применение иАПФ с ренопротективной целью (эналаприла в дозе 0,1-0,25 мг/кг/сут в течение 6 мес.) привело к достоверному снижению уровня протеинурии в разовой и суточной порциях мочи.
3. После отмены иАПФ антипротеинурический эффект достоверно исчез к 3 месяцу после завершения терапии препаратом. Учитывая полученные данные можно сделать вывод о том, что ренопротективный эффект приема иАПФ у детей с заболеваниями почек достоверно угасает в течение трех месяцев с момента отмены иАПФ. Стоит отметить, что на развитие ренопротективного эффекта (по данным контроля уровня протеинурии) тоже потребовалось три месяца. Можно предположить, что в основе ренопротекции лежит влияние на некий ультраструктурный процесс в почечной ткани, требующий нескольких месяцев для своего развития или регресса.

Вывод: результаты исследования подтверждают наличие ренопротективного эффекта у иАПФ (эналаприл) у детей с протеинурической нефропатией. Включение эналаприла в комплекс терапии протеинурических состояний у детей способствует развитию стойкого положительного эффекта и рекомендуется для реабилитации этой группы детей, как на стационарном так и на амбулаторном этапах наблюдения.

Литература

1. Петров, П. К. Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей / П. К. Петров. – СПб.: Издательство «Левша», 2006. – 600 с.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИНФИЦИРОВАННОГО ПАНКРЕОНЕКРОЗА МЕТОДОМ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ

А.И. ЗАЛИВСКАЯ, А.И. ПРОТАСЕВИЧ

The purpose of the research: 1. to create a scale to predict infection of pancreatic necrosis on the early stages of hospitalization; 2. to create a neural network on the basis of the constructed scale. We used statistical methods: correlation analysis, regression analysis, discriminant analysis. The result of the research is a new scale, which allows to predict infection of pancreatic necrosis on the early stages of hospitalization. This scale includes 6 indicators calculated on the complete blood count of patients at entering in-patient department and in the first twenty-four hours. On the basis of the constructed scale the neural network was created, it allows to produce more accurate prediction with the help of computer technologies. The main advantages of the proposed methods are a high exactness of prognosis, possibility of the use since the first days of disease and simplicity of definition of necessary indicators

Ключевые слова: инфицированный панкреонекроз, прогнозирование, нейронная сеть

1. ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наблюдается повышение абсолютной и относительной частоты заболеваемости панкреатитом. В плане риска развития панкреонекроза основную опасность представляют приступы острого панкреатита. По эпидемиологическим данным в индустриальных странах заболеваемость острым панкреатитом за последние 2 десятилетия увеличилась в два раза [1]. Сейчас острый панкреатит занимает 3-е место среди других хирургических болезней после острого холецистита и острого

аппендицита [2]. Также нельзя забывать, что данное заболевание имеет большое социальное значение в связи с преимущественным поражением людей в возрасте 30-50 лет, т.е. работоспособного населения, с тенденцией к омоложению (поражению людей в более раннем возрасте) и высоким процентом инвалидности среди заболевших [3; 4]. В структуре заболеваемости острым панкреатитом пациенты с панкреонекрозом составляют в среднем 15-30% [3], а частота инфицирования очагов панкреонекроза составляет от 40 до 60-70% (на 1-ой неделе – 25%, на 2-ой – 30-45%, на 3-ей – 60-70%) [3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 12]. Инфицирование является главным фактором риска тяжелого панкреатита, сопровождающегося крайне высокой летальностью. При различных формах инфицированного панкреонекроза летальность составляет от 40-60% до 80% [3; 4; 5; 6; 7; 8; 10; 11; 12]. Одно из ведущих мест среди причин такой высокой летальности занимает поздняя диагностика инфекционных осложнений [3; 5; 7]. Вероятность же развития гнойно-некротических осложнений связана, в том числе с тактикой и качеством лечения в асептическую фазу [6; 13]. В связи с этим, на первое место выходят проблемы, не столько диагностики инфекционных осложнений, сколько прогнозирования их развития, что позволит начать раннюю профилактику инфицирования и своевременно выявить показания для оперативного лечения.

Разнообразие существующих на сегодняшний день подходов свидетельствует об отсутствии оптимального варианта решения проблемы инфицированного ПН и необходимости продолжения исследований в этом направлении.

Использование в клинической практике современных персональных компьютеров позволило расширить возможности решения задач прогнозирования течения и исхода острого панкреатита, поскольку стал доступным быстрый анализ относительно больших по составу и количеству групп параметров заболевания. Добиться более высокой степени точности прогноза позволяют «Искусственные нейронные сети» (ИНС). Этот метод представляет собой нелинейную систему, позволяющую гораздо лучше классифицировать данные, чем обычно используемые линейные методы.

2. ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Создать шкалу, позволяющую прогнозировать инфицирование панкреонекроза на ранних этапах госпитализации; создать искусственную нейронную сеть на базе построенной шкалы.

3. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективный анализ 248 историй болезней пациентов, находившихся на стационарном лечении в УЗ «10-я городская клиническая больница» г. Минска в 1, 2 и 7 хирургических отделениях в 2009–2011 годах по поводу деструктивного панкреатита. Из них у 214 (86,3%) пациентов процесс носил асептический характер, у 34 (13,7%) пациентов на протяжении госпитализации произошло инфицирование очагов панкреонекроза. Обработка, анализ и оценка полученных данных производились в программе SPSS Statistics 17. Всего оценивались 150 показателей: данные объективного осмотра, результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. Различия для количественных показателей, подчиняющихся нормальному распределению, определялись с помощью критерия Т-Стьюдента, для количественных показателей, не подчиняющихся нормальному распределению, – с помощью U-теста Манна-Уитни. Нормальность распределения определялась тестом Колмогорова-Смирнова. Качественные показатели анализировались путем построения таблиц сопряженности и оценке критерия отклонения χ^2 . Сила связи выявленных показателей с диагнозом определялась корреляционным анализом (коэффициент корреляции Пирсона (r Пирсона), для количественных показателей с нормальным распределением, и коэффициент корреляции Спирмена (r Спирмена) – для всех остальных). Построение модели и определение достоверности прогнозируемого диагноза осуществлялось путем проведения регрессионного (бинарная логистическая регрессия, метод включения, отношение правдоподобия) и дискриминантного анализа (шаговый отбор). Чувствительность и специфичность построенной модели проверялись построением ROC-кривых. Создание, обучение и тестирование ИНС осуществлялось с помощью программы Stat Soft Statistica v 6.1. (мастер решений, многослойный перцептрон, алгоритм обратного распространения).

4. РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного исследования из 150 учитываемых показателей значимыми оказались 38, которые были включены в регрессионный анализ. В результате построена модель из 6 наиболее значимых показателей (в скобках указаны значения характерные для инфицированного панкреонекроза): величина гематокрита при поступлении (Ht_0) ($>0,48$); лейкоцитарный индекс интоксикации при поступлении (ЛИИ0) (>5); индекс сдвига лейкоцитов крови при поступлении (ИСЛК0) ($\geq 12,5$); величина гематокрита в первый койко-день (Ht_1) ($<0,36$); количество сегментоядерных нейтрофилов в

первый койко-день (сегменты₁) (<60); лимфоцитарный индекс в первый койко-день (ЛИИ₁) (0,11-0,25). R2-Наделькеркса для данной модели составила 0,532. Точность прогноза – 90%. Для проверки правильности выбранных показателей, был проведен дискриминантный анализ и построена еще одна модель. В данном случае точность прогноза составила 87,7%. Чувствительность и специфичность построенных моделей проверялись построением ROC-кривых и расчетом площади под ними, которая составила 0,908 и 0,902 соответственно.

Таблица 1 – Шкала раннего прогнозирования инфицированного панкреонекроза

Показатель	0 баллов	1 балл
Гематокрит ₀	≤ 0,48	> 0,48
Гематокрит ₁	≥ 0,36	< 0,36
Сегментоядерные нейтрофилы ₁	> 60	≤ 60
ЛИИ ₀	< 5	≥ 5
ИСЛК ₀	< 12,5	≥ 12,5
ЛИ ₁	другое	0,11 – 0,25

Все выбранные показатели являются бинарными переменными, поэтому значениям, наблюдаемым чаще при асептическом течении процесса присвоено 0 баллов, а значениям характерным для инфицированного панкреонекроза – 1 балл (таблица 1).

После подсчета суммы баллов по наблюдениям была составлена таблица сопряженности с клиническим диагнозом ($\chi^2=47,437$, $p<0,001$), получены следующие результаты: у большинства пациентов набравших 0 либо 1 балл наблюдалось асептическое течение процесса; у пациентов набравших 2 балла прогноз сомнительный, развитие инфекционных осложнений наблюдалось достаточно часто; у пациентов набравших более 3 и более баллов на протяжении госпитализации развились инфекционные осложнения.

Предложенная шкала раннего прогнозирования инфицированного панкреонекроза имеет высокую прогностическую точность (90%), а также очень проста и удобна в использовании. Однако данная шкала – балльная. Ее недостаток заключается в том, что все учитываемые критерии оказывают одинаковое влияние на вероятность наступления инфицирования, в то время как на практике одни переменные имеют большую значимость, другие – меньшую. Использование ИНС позволяет решить эту проблему.

На основании собранного материала была создана электронная база данных для ввода, анализа и хранения информации о пациентах с деструктивным панкреатитом и проведен ряд экспериментов по созданию ИНС. После всестороннего анализа была выбрана одна, оптимальная по всем показателям ИНС. При ее создании мы опирались на показатели, значимость которых была определена при построении предложенной ранее шкалы. Эти 6 показателей представляют собой 6 входных элементов нейронной сети. Далее имеется 1 промежуточный \ скрытый слой, он состоит из 6 нейронов, каждый из которых имеет свой порог активации. Последнее звено представлено 1 нейроном, который, обработав поступающие к нему сигналы, дает конечный ответ (инфицированный \ стерильный). Программа позволяет так же рассчитать вероятность наступления прогнозируемого результата.

При обучении ИНС использовались данные 122 пациентов, из них у 102 процесс носил асептический характер, и у 20 на протяжении госпитализации произошло инфицирование очагов панкреонекроза. Точность прогноза после обучения – 87,7%. Положительная прогностическая значимость – 90%. Отрицательная прогностическая значимость – 87,3%. Площадь под характеристической кривой – 0,920.

Тестирование построенной ИНС осуществлялось на данных пациентов, не использовавшихся при ее конструировании. Тестовое множество состояло из 63 наблюдений. В 53 случаях имел место стерильный панкреонекроз, в 10 случаях – инфицированный. Точность прогноза при тестировании – 95,2%. Положительная прогностическая – 100%. Отрицательная прогностическая значимость – 94,3%. Площадь под характеристической кривой – 0,993.

Для оценки прогностической ценности нейронной сети был проведен корреляционный анализ. Коэффициент корреляции Спирмена – 0,852 $p<0,001$. Т.о. корреляционная взаимосвязь прогностической оценки и вероятности развития инфицирования – сильная прямая.

5. АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В результате проведенного исследования нами были предложены два новых метода раннего прогнозирования инфицирования панкреонекроза. Они опираются на 6 параметров, выявленных в результате тщательного анализа всех учитываемых показателей. Согласно результатам исследований проведенных Глушко В. А. развитие постнекротических осложнений острого деструктивного панкреатита (ОДП) отмечается не через 2-3 недели от начала заболевания, а идет параллельно с деструктивными изменениями в поджелудочной железе (ПЖ), начинается с первых часов возникновения заболевания и проходит определенные последовательные этапы [14]. Установлено, что развитие, как поздних асептических, так и ранних и поздних септических осложнений ОДП, является следствием, имеющих ранних постнекротических асептических осложнений, степень выраженности которых

определяется характером патоморфологических изменений в ПЖ, наблюдаемых уже с первых часов заболевания [14]. Исходя из этого, мы сопоставили критерии, полученные в результате статистического анализа, с данными из литературных источников. В результате была выявлена их тесная взаимосвязь с патогенетическими механизмами развития заболевания и его осложнений:

- величина гематокрита при поступлении ($\leq 0,48$ – 0 баллов; $> 0,48$ – 1 балл).

Согласно теории патогенеза острого панкреатита увеличение гематокрита в начале заболевания происходит в результате активации калликреин-кининовой системы и, как следствие, резкого увеличения сосудистой проницаемости и выхода плазмы крови в окружающие ткани с формированием отека в зоне поджелудочной железы и забрюшинном пространстве, повышенной экссудацией в брюшную полость [3]. Кроме того по результатам исследований других авторов гематокрит составляющий $>44\%$ при поступлении говорит о панкреонекрозе с вероятностью 96% и вероятностью 97% органной дисфункции [4; 5].

- величина гематокрита в первый койко-день ($\geq 0,36$ – 0 баллов, $< 0,36$ – 1 балл).

Данный параметр также является весьма важным в прогнозировании инфицирования. Значительное снижение величины гематокрита уже в течение первых 24 часов от госпитализации связано с тем, что с одной стороны вслед за снижением объема циркулирующей крови происходит возрастание структурной и динамической вязкости крови, повышение агрегационной активности эритроцитов и образование микротромбов, с другой – происходит выход форменных элементов крови вслед за плазмой в полости и ткани с развитием геморрагического варианта течения панкреонекроза, который по данным многих авторов инфицируется значительно чаще жирового [4; 13]. Таким образом, этот показатель позволяет оценить степень расстройства кровообращения в органах и системах [4]. Согласно литературным данным степень снижения гематокрита на протяжении начального 48-часового периода достоверно коррелирует с тяжестью течения заболевания и летальностью [4; 13]. Кроме того снижение величины гематокрита $> 10\%$ в течение первых 48 часов так же используется в качестве прогностического критерия в шкале RANSON.

- количество сегментоядерных нейтрофилов (> 60 – 0 баллов, ≤ 60 – 1 балл).

Изменения лейкоцитарной формулы, отражают степень выраженности фагоцитарной активности крови, зависящую от характера воспалительно-деструктивного процесса [4; 15].

- индекс сдвига лейкоцитов крови ($< 12,5$ – 0 баллов, $\geq 12,5$ – 1 балл).

Является маркером реактивности организма при остром воспалительном процессе [16]. Повышение ИСЛК говорит об активном воспалительном процессе и нарушении иммунологической реактивности [16].

- лейкоцитарный индекс интоксикации (< 5 – 0 баллов, ≥ 5 – 1 балл).

Для оценки тяжести патологического процесса этот показатель используется достаточно давно и имеет прямое отношение к диагностике инфекционных осложнений, т.к. позволяет определить причину интоксикационного синдрома: в рамках 2–3 интоксикация продуктами аутолиза, 4–9 – бактериотоксины [4; 9; 15; 16; 17].

- лимфоцитарный индекс (другое – 0 баллов, 0,11 – 0,25 – 1 балл).

Отражает взаимоотношение гуморального и клеточного звеньев иммунитета [16]. Исследование проведенное Глушко В.А. показало, что тяжелое течение ОДП, характеризуется появлением признаков вторичной иммуносупрессии, а именно подавление Т- и В-систем иммунитета, повышение уровня ЦИК, снижение фагоцитарной активности лейкоцитов [13; 14]. Было показано, что выраженность иммунологического ответа определяется характером патоморфологических изменений в ПЖ и окружающих ее тканях [14].

Таким образом, выбор вышеуказанных показателей в качестве диагностических критериев не является случайным. Их изменение четко отражает патоморфологические процессы, происходящие в поджелудочной железе, поэтому использование предложенных методов позволит выявить тенденцию к развитию инфекционных осложнений на самых ранних этапах заболевания задолго до появления клинических признаков.

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного нами исследования были созданы балльная шкала и ИНС для прогнозирования инфицированного панкреонекроза на ранних этапах. Главными достоинствами этих методов являются высокая точность прогноза (90% и 95,2% соответственно), возможность использования с первых дней заболевания (исследуемые группы были абсолютно разнородны по длительности госпитального этапа) и простота определения используемых показателей (все показатели рассчитаны по результатам ОАК, а это значит, что могут быть определены независимо от наличия в лечебном уч-

реждение дорогостоящих реактивов и сложного технического оборудования). Выбор между шкалой и ИНС определяется степенью оснащённости стационара компьютерной техникой. Балльная шкала обладает высокой прогностической точностью и не требует наличия компьютерного обеспечения. Однако ИНС имеет более высокую прогностическую точность, т.к. дифференцированно оценивает вклад каждого показателя в прогноз. Важным в этой ситуации является то, что использование нейронных сетей очень удобно и не требует никаких специальных знаний. Для оценки нового случая необходимо ввести входные данные, в нашем случае их 6, а программа самостоятельно рассчитывает и выдает прогнозируемый результат и вероятность его наступления. Кроме того одним из самых главных преимуществ нейронной сети является ее способность к само- и переобучению при пополнении имеющейся базы данных новыми наблюдениями, что способствует постоянному повышению точности произведенного прогноза.

В заключение необходимо отметить, что в связи с тем, что диагностика инфицированного панкреонекроза и его дифференциальная диагностика со стерильной формой в большинстве клинических ситуаций весьма затруднительны, с особой значимостью встают вопросы о целесообразности профилактического применения антибиотиков в асептической стадии процесса и дифференцировки цели назначения антибиотиков при остром деструктивном панкреатите на профилактическую и лечебную [10; 18]. Предложенные нами балльная шкала и нейронная сеть призваны решать именно эти вопросы и помочь лечащему врачу вовремя сориентироваться в тактике лечения пациента с деструктивным панкреатитом.

Литература

1. Ревтович, М.Ю. Актуальность проблемы ОП сегодня / М. Ю. Ревтович // «Рецепт». – 2002. – № 5. – С. 75-77.
2. Леонович Э.И. Динамика изменений алиментарного статуса больных ОП / Э. И. Леонович, Х. Х. Лавинский и соавт. // «Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук». – 2007. – № 4. – С. 98-101.
3. Савельев, В.С. Панкреонекрозы / В. С. Савельев. – М., 2008. – 245 с.
4. Зубрицкий, Ф.В. Диагностика деструктивного панкреатита / Ф. В. Зубрицкий. – М., 2010. – 144 с.
5. Beger H.. The Pancreas / B. Hans, A. Warskaw, R. Kozarek. – USA, 2008. – 1006 p.
6. Шугаев, А.И. Факторы, определяющие развитие гнойных осложнений острого панкреатита в реактивной фазе / А. И. Шугаев и соавт. // «Вестник хирургии им. И.И. Грекова». 2009. № 168 (1). С. 54–56.
7. Таганович, Д.А. Причины летального исхода и определение тяжести течения острого деструктивного панкреатита: автореф. дисс. канд. мед. наук / Д. А. Таганович. – Мн., 2007. – 20 с.
8. Жариков, О.Г. Прогнозирование гнойно-септических осложнений тяжелого острого панкреатита / О. Г. Жариков // «Новости хирургии». – 2008. – № 4. – С. 117-125.
9. Шугаев, А.И. Факторы определяющие развитие гнойных осложнений острого панкреатита в реактивной фазе / А. И. Шугаев // «Вестник хирургии». – 2009. – С. 54-56.
10. Дундаров З.А. Стратегия и тактика антибактериальной терапии при остром деструктивном панкреатите / З. А. Дундаров, В. М. Майоров // «Новости хирургии». – 2010. – № 18 (1). – С. 114-122.
11. Beekingham, I.J. ABC of liver, pancreas and gall bladder / I. J. Beekingham. – UK, 2001. – 50 p.
12. Seymour, I.S. Principles of surgery / I. S. Seymour. – USA, 1998. – 1007 p.
13. Лаптев, В.В. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита / В. В. Лаптев и соавт. – М.: 2004. 151 с.
14. Глушко, В.А. Диагностика и принципы лечения деструктивного панкреатита и его постнекротических осложнений: автореф. дисс. докт. мед. наук / В. А. Глушко. – М., 2002. – 50 с.
15. Жариков, О.Г. Прогнозирование гнойно-септических осложнений тяжелого острого панкреатита / О. Г. Жариков // «Новости хирургии». – 2008. – №4.
16. Козинец, Г.И. Исследование системы крови в клинической практике / Г. И. Козинец, В. А. Макаров. – М., 1997. – 480 с.
17. Литвин, А.А. Использование метода искусственных нейронных сетей в диагностике и прогнозировании заболеваний поджелудочной железы / А. А. Литвин, О. Г. Жариков // «Вестні Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі». – 2009. – № 3. – С. 114-120.
18. Яковлев, С.В. Применение антибактериальных препаратов при остром деструктивном панкреатите / С. В. Яковлев // «Анналы хирургической гепатологии». – 2008. – № 13 (1). – С.29-33.

©ГрГМУ

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СТЕНКИ АРТЕРИЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ ФАКТОРОВ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА У МОЛОДЫХ ЛИЦ

А.Л. ЗАНЕВСКИЙ, Е.О. ТЮРИН, Т.П. ПРОНЬКО

The article describes the influence of smoking, arterial hypertension and overweight on the atherosclerosis development

Ключевые слова: скорость пульсовой волны, курение, избыточная масса тела, артериальная гипертензия, эластичность сосудов

1. ВВЕДЕНИЕ

В течение последних 5 лет нейроинфекции определяют от 12,5% до 60% всех случаев, завершившихся летальным исходом [1]. По этой причине более существенный вклад в общую структуру летальности вносят именно вторичные гнойные менингиты (менингоэнцефалиты). Разработка критериев прогнозирования неблагоприятного исхода – перспективная задача, которая позволит определить