

МАТЕМАТИЧНИЙ ПІДХІД ДО ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ КИШКОВОГО СИНДРОМУ ТА ОЦІНКИ СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ГОСТРОГО ПОЄДНАНОГО РАДІАЦІЙНОГО УРАЖЕННЯ

Кафедра госпітальної терапії та клінічної фармакології (зав. - проф. М.Ю. Коломосць)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. Використано функціонал Кульбака щодо оцінки інформативності критеріїв для прогнозування виникнення кишкового синдрому та ступеня тяжкості гострого поєднаного радіаційного ураження.

Ключові слова: діагностичний коефіцієнт, функціонал Кульбака, радіаційний кишковий синдром.

Вступ. Прогнозування променевої патології залишається актуальним у наш час, коли існує реальна небезпека виникнення поєднаних радіаційних уражень при аваріях та нещасних випадках на атомних виробництвах. Підтвердженням цього є випадки гострих променевих уражень при аварії на Чорнобильській АЕС і радіаційних аваріях та інцидентах в до- та післячорнобильський період [2,9]. При опроміненні людей значними дозами важливо зробити найбільш точний прогноз для можливості прийняття рішення відносно тактики ведення постраждалого та його лікування [9]. У даній роботі розглядається використання інформативної міри Кульбака в сучасній медицині для розпізнавання ступеня тяжкості патологічних процесів, прогнозування виникнення ускладнень за умов дії різноманітних факторів та з урахуванням ранніх прогностичних симптомів на прикладі оцінки ступеня тяжкості гострого поєднаного радіаційного ураження (ГПРУ) та прогнозування виникнення кишкового синдрому в осіб, що зазнали гострого впливу іонізуючого випромінювання.

Мета дослідження. Розробити підхід до прогнозування виникнення кишкового синдрому та оцінки ступеня тяжкості гострих поєднаних радіаційних уражень.

Матеріал і методи. Розрахунки проводилися на основі даних з історій хвороб 40 осіб, які постраждали при аварії на Чорнобильській АЕС. (Матеріали надані Г.Д.Селідовкіним і використані з дозволу Інституту біофізики, Москва, Росія). При проведенні математичних розрахунків використано функціонал Кульбака [7,10] для обчислення інформативності діагностичних коефіцієнтів, вальдівське покрокове наближення до вірного діагностичного рішення, метод Байєса [4].

Результати дослідження та їх обговорення. Для прогнозування тяжкості ГПРУ використовуємо дозу загального опромінення R , характеристику площі поверхні та тяжкості радіаційного ураження шкіри B .

Визначатимемо B за формулою

$$B = A \times S \quad (1)$$

де S - процент ураженої площі поверхні тіла, який обчислюється за формулою

$$S = \sum_{j=1}^4 S_j \quad (2)$$

де S_j – процент площі поверхні тіла з ураженням j ступеня ($j = \overline{1,4}$).

За аналогією з прогнозуванням клінічного перебігу опікової хвороби за визначеним індексом травматичного ураження (індекс Франка) [12] пропонуємо обчислювати коефіцієнт A , враховуючи площу та ступінь тяжкості променевого ураження шкіри.

$$A = \begin{cases} 0,5, & \text{якщо } S_1 + S_2 < 30\%; S_3 + S_4 < 15\%, \\ 1, & \text{якщо } S_1 + S_2 \geq 30\%; S_3 + S_4 < 15\%, \\ 1,5, & \text{якщо } S_1 + S_2 < 30\%; 15\% \leq S_3 + S_4 < 100\%, \\ 1,5, & \text{якщо } S_1 + S_2 \geq 30\%; 15\% \leq S_3 + S_4 < 30\%, \\ 2, & \text{якщо } S_1 + S_2 \geq 30\%; S_3 + S_4 \geq 30\%. \end{cases} \quad (3)$$

Так, коефіцієнт 0,5 відповідає стану, коли ураження шкіри не є домінуючим у розвитку тяжкого загального стану постраждалого. У випадках, коли тяжкість та площа ураження шкіри призводять до розвитку опікової хвороби легкого, середнього або тяжкого ступеня, використовується коефіцієнт 1 (сприятливий прогноз при адекватному лікуванні) або 1,5 (прогноз сумнівний) відповідно. Коефіцієнт 2 відповідає ситуації, коли ураження шкіри мають несприятливий прогноз і патологія з боку внутрішніх органів може стати основною причиною загибелі постраждалого.

Визначимо три групи постраждалих за тяжкістю стану та термінами летальності: перша – постраждалі, що були у дуже тяжкому стані, померли на 14-21-й день після аварії; друга – тяжкий стан постраждалих обумовив летальність з четвертого тижня після опромінення; третя група – тяжкість опромінення не зумовила летальності.

Для прогнозування тяжкості перебігу ГПРУ на основі даних про дозу загального опромінення та радіаційні ураження шкіри використаємо інформативну міру Кульбака [7,10]. Оскільки маємо три групи постраждалих, застосуємо інформативну міру два рази:

1) для визначення постраждалих, які належать до першої групи і тих, що належать до другої або третьої груп. При цьому діагностичні коефіцієнти обчислюватимемо за формулою

$$DK(x_{i,j}) = 10 \lg \frac{P(x_{ij}/G_1)}{P(x_{ij}/G_{2,3})} \quad (4)$$

де G_1 - діагноз постраждалого належить до першої групи, $G_{2,3}$ - діагноз постраждалого належить до другої або третьої групи, x_{ij} - j діапазон прогностичного критерію x_i . Для визначення внеску даного прогностичного критерію в наближення до вірного діагностичного порогу будемо обчислювати інформативність критеріїв [10] за формулою

$$J(x_i/G_1, x_i/G_{2,3}) = \sum_{j=1}^n 10 \lg \frac{P(x_{ij}/G_1)}{P(x_{ij}/G_{2,3})} \times 0,5 [P(x_{ij}/G_1) - P(x_{ij}/G_{2,3})] \quad (5)$$

де x_i – прогностичний критерій (доза загального опромінення R або індекс термічного ураження B), n - кількість діапазонів прогностичного критерію. В (5) під знаком суми знаходяться внески в середньому j діапазону i прогностичного критерію в процесі прийняття вірного рішення. Відношення $\frac{P(x_{ij}/G_1)}{P(x_{ij}/G_{2,3})}$ вказує у скільки разів імовірність діагнозу G_1 більше за імовірність діагнозу $G_{2,3}$ на j діапазоні i прогностичного критерію, а різниця $[P(x_{ij}/G_1) - P(x_{ij}/G_{2,3})]$ відображає імовірність попадання в даний діапазон постраждалих з діагнозами G_1 та $G_{2,3}$.

2) Для відокремлення постраждалих, тяжкість опромінення яких не була летальною (третя група) від постраждалих першої та другої груп. Співвідношення (4) в цьому випадку набуває вигляду

$$DK(x_{i,j}) = 10 \lg \frac{P(x_{ij}/G_3)}{P(x_{ij}/G_{1,2})} \quad (6)$$

де G_3 - діагноз постраждалого належить до третьої групи, $G_{1,2}$ - діагноз постраждалого належить до першої або другої групи, інформативність прогностичного критерію шукатимемо за формулою [10]

$$J(x_i/G_3, x_i/G_{1,2}) = \sum_{j=1}^n 10 \lg \frac{P(x_{ij}/G_3)}{P(x_{ij}/G_{1,2})} \times 0,5 [P(x_{ij}/G_3) - P(x_{ij}/G_{1,2})] \quad (7)$$

У результаті одержимо таблиці для підрахунку балів.

При визначенні належності постраждалого до першої групи тяжкості ГПРУ доза загального опромінення R та гостре місцеве променеве ураження (ГМПУ) В мають майже однаковий внесок у наближення до істинного діагностичного порогу

Таблиця 1
Діагностичні коефіцієнти для
визначення належності
остраждалого до першої групи
тяжкості ГПРУ

R		B	
інтервал	бал	інтервал	бал
[4;6)	-5	[0;30)	-5
[6;8)	-3	[30;50)	-1
[8;9)	6	[50;90)	3
[9;14]	7	[90;200]	7

Таблиця 2
Діагностичні коефіцієнти для
визначення належності
постраждалого до третьої групи
тяжкості ГПРУ

R		B	
інтервал	бал	інтервал	бал
[4;6)	7	[0;12)	5
[6;7)	-3	[12;30)	1
[7;14]	-6	[30;200]	0

(їх інформативність становить 2,75 та 2,46 відповідно). А при віднесенні постраждалого до третьої групи доза загального опромінення має інформативність в чотири рази більшу, ніж ГМПУ (інформативність прогностичних критеріїв становить 4,51 та 1,07 відповідно). Така різниця між інформативностями R та B для визначення постраждалих третьої групи, а також нерівномірні інтервали прогностичного критерію B (0-12, 12-30 та 30-200) зумовлені тим, що місцеві променеві ураження не були летальними лише у випадках уражень не більше, ніж 30% поверхні тіла.

Висунемо гіпотезу щодо належності постраждалого до відповідної групи тяжкості ГПРУ.

У першому випадку: гіпотеза H_1 – постраждалий належить до першої групи, H_2 – постраждалий належить до другої або третьої групи тяжкості. При цьому похибка першого роду α означає ризик гіподіагностики – віднесення постраждалих у дуже тяжкому стані (перша група) до груп з меншою тяжкістю ГПРУ (друга та третя), а похибка другого роду β – ризик гіпердіагностики, коли постраждали, які знаходились у менш тяжкому стані, відносяться до дуже тяжких постраждалих.

У другому випадку: гіпотеза H_0 – постраждалий належить до третьої групи, H_1 – постраждалий належить до першої або другої групи тяжкості. Похибка першого роду α в цьому випадку означає ризик гіпердіагностики – віднесення постраждалих з нелетальним опроміненням до тяжких або дуже тяжких, а похибка другого роду β – ризик гіподіагностики – віднесення тяжких постраждалих до “нелетальної” третьої групи.

Пороги для сум діагностичних коефіцієнтів при виборі гіпотези щодо належності постраждалого до відповідної групи тяжкості ГПРУ визначаються співвідношеннями

$$DK_R + DK_B \geq 10 \lg \frac{\alpha}{1 - \beta} \quad (8)$$

для нижньої межі та

$$DK_R + DK_B \leq 10 \lg \frac{1 - \alpha}{\beta} \quad (9)$$

для верхньої межі, де DK_R та DK_B – діагностичні коефіцієнти дози загального опромінення та ГМПУ, α і β – похибки першого та другого роду.

Наприклад, при медичному сортуванні необхідно як можна точніше визначити належність постраждалих до перших двох груп тяжкості ГПРУ. Виберемо похибки в діагностиці для першої і другої груп рівним 5%, і рівним 10% для третьої групи.

При відборі постраждалих у дуже тяжкому стані (перша група) похибка першого роду – ризик віднести постраждалого першої групи до другої або третьої – становитиме 5%, похибка другого роду – невірний діагноз для постраждалих другої (5%) або третьої (10%) груп становитиме 15%. Визначимо при цьому верхню межу

$$10 \lg \frac{1 - \alpha}{\beta} = 10 \lg \frac{1 - 0,05}{0,05 + 0,1} \approx 7,8$$

Отже, якщо сума діагностичних коефіцієнтів (за таблицею 1) більша 8, відносимо постраждалих до першої групи тяжкості перебігу ГПРУ, тобто якщо $R > 8$ Гр, а $B > 50$.

При визначенні належності пацієнта до групи постраждалих, опромінення яких не було летальним (третя група), верхня межа суми діагностичних коефіцієнтів буде становити

$$10 \lg \frac{\alpha}{1-\beta} = 10 \lg \frac{0,1}{1-(0,5+0,5)} \approx 9,54$$

Отже, до третьої групи постраждалих будемо відносити осіб з дозою загального опромінення R меншою 6 Гр та характеристикою ГМПУ B меншою 12.

Зрозуміло, що похибки першого та другого роду можуть набувати різних значень у кожній конкретній ситуації, і відповідно будуть змінюватися верхній та нижній пороги для прийняття рішення щодо тяжкості ГПРУ постраждалого.

За умов загального опромінення при дозах, які перевищують 6-8 Гр спостерігаються перші ознаки кишкового синдрому (КС), що значно погіршує перебіг патологічного процесу і може стати провідним фактором летальності [8,9]. При поєднаному опроміненні променеве ураження шкіри може певним чином модифікувати терміни виникнення та тяжкість КС, а також знизити межу дози для його розвитку.

На теперішній час не існує чітких кількісних критеріїв раннього прогнозування розвитку КС, особливо при гострих поєднаних радіаційних ураженнях [1,3,5,6]. Отже, потрібно розв'язати проблему теоретичного аналізу кількісного зв'язку виникнення КС залежно від дози загального опромінення, площі та тяжкості променевих уражень шкіри та клінічними ознаками періоду первинної реакції (початок нудоти, блювання, початок та тяжкість діареї). Для цього проведено: відбір діагностичних критеріїв, пошук адекватних методів оцінки інформативності відібраних прогностичних критеріїв, кількісна оцінка клінічних діагностичних ознак, математичний аналіз та створення таблиці діагностичних коефіцієнтів для прогнозування КС [14].

Враховуючи те, що в перші дні після опромінення важко визначити процент ураженої площі поверхні тіла [13], а ще важче ступінь її ураження, модифікуємо характеристику площі поверхні та тяжкості радіаційного ураження шкіри B (1). Оцінимо ураження шкіри як суму

(10)

де $S^i, i = \overline{1,3}$ - загальний процент ураженої площі поверхні тіла на i добу.

A^i оцінює клінічні ознаки ураження шкіри (динамічні прояви еритеми в балах) в першу добу після опромінення, A^2, A^3 - в другу та третю відповідно.

A_i обчислюватимемо за формулою

$$A^i = \begin{cases} 0,5, & \text{якщо } S_3^1 + S_4^1 < 30\%, \\ 1, & \text{якщо } S_3^1 + S_4^1 \geq 30\%, \\ 1,5, & \text{якщо } (S_3^2 + S_4^2 < 30\%) \text{ і } (S_3^3 + S_4^3 < 30\%), \\ 2, & \text{якщо } (S_3^2 + S_4^2 \geq 30\%) \text{ і/або } (S_3^3 + S_4^3 \geq 30\%). \end{cases} \quad (11)$$

A^2, A^3 беруться рівними 0,5, якщо на другу та третю добу відповідно еритема зберігається, та рівними 0, якщо еритема зникає.

Для прогнозування кишкового синдрому використаємо інформаційну міру Кульбака [10].

Для прогностичних критеріїв - доза загального опромінення, місцеве променеве ураження, симптоми первинної реакції - обчислимо діагностичні коефіцієнти за формулою

$$DK(x_{i,j}) = 10 \lg \frac{P(x_{ij}/KC_+)}{P(x_{ij}/KC_-)} \quad (12)$$

де KC_+ - наявність КС у постраждалого на ГПРУ, KC_- - відсутність КС, x_{ij} і j - діапазон прогностичного критерію x_i .

Інформативність прогностичного критерію знайдемо за формулою

$$J(x_i/KC_+, x_i/KC_-) = \sum_{j=1}^n DK(x_{i,j}) \times 0,5 [P(x_{ij}/KC_+) - P(x_{ij}/KC_-)] \quad (13)$$

де x_i - прогностичний критерій, n - кількість діапазонів прогностичного кри-

терію x_i , $P(x_{ij}/KC_+)$ та $P(x_{ij}/KC_-)$ - імовірність попадання i прогностичного критерію на j діапазон для постраждалих з кишковим синдромом та без нього відповідно.

Для прогнозування кишкового синдрому відібрані найбільш інформативні діагностичні критерії: доза опромінення, гостре місцеве променево ураження шкіри, а також симптоми первинної реакції – початок нудоти і блювання, початок та тяжкість діареї. Тяжкість блювання як відомий прогностичний критерій, що використовується щодо діагностики ступеня тяжкості гострої променевої хвороби, при наших дослідженнях не набув достатньої діагностичної інформативності (його інформативність дорівнювала 0,5), що може бути зумовлено неможливістю точно визначити ступінь тяжкості блювання з ретроспективного дослідження історій хвороб постраждалих та індивідуальним розумінням кожного лікаря поняття “тяжкість блювання”.

Інформативність відібраних прогностичних критеріїв подана в таблиці 3.

Діагностичні коефіцієнти для відібраних прогностичних критеріїв подані в таблиці 4.

Таблиця 3

Інформативність прогностичних критеріїв, що використовуються для прогнозування КС

Прогностичний критерій	Інформативність
Доза	6.3
ГМПУ	4.3
Початок блювання	2.2
Тяжкість діареї	2.0
Початок нудоти	1.9
Початок діареї	1.1

Таблиця 4

Діагностичні коефіцієнти для прогнозування КС

Доза, Гр		В. обчислене за (10)-(12)		Початок блювання, хв.		Тяжкість діареї		Початок нудоти, хв.		Початок діареї, хв.	
	бал		бал		бал		бал		бал		бал
0-6	-9	=0	-9	0-30	9	не було	-2	0-30	5	0-60	9
6-8	-2	0-50	-6	30-60	3	1	2	30-90	4	60-180	2
8-9	2	50-75	+2	60-90	2	2-3	9	>90	-4	>180	0
9-11	8	75-250	+6	>90	-4					не було	-2
11-14	9	>250	+8								

Для прогнозування виникнення КС використаємо вальдівський метод послідовного аналізу [4]. Для кожного постраждалого вибираємо з табл. 4 діагностичні коефіцієнти прогностичних критеріїв у порядку спадання їх інформативності, що забезпечує найвищу швидкість у процесі прогнозування виникнення КС та зменшує число похибок. Сумація вибраних діагностичних коефіцієнтів проводиться до тих пір, поки виконується нерівність

$$10 \lg \frac{\alpha}{1-\beta} < \sum_i ДК(x_i) < 10 \lg \frac{1-\alpha}{\beta} \quad (14)$$

де α і β - похибки першого та другого роду, $ДК(x_i)$ - діагностичний коефіцієнт i -го прогностичного критерію. Якщо при виборі k -го прогностичного критерію справджується нерівність

$$\sum_{i=1}^k ДК(x_i) \leq 10 \lg \frac{\alpha}{1-\beta} \quad (15)$$

прогнозується відсутність КС у постраждалого, а при правдивості нерівності

$$\sum_{i=1}^k ДК(x_i) \geq 10 \lg \frac{1-\alpha}{\beta} \quad (16)$$

є підстава для діагностичного рішення про виникнення КС у постраждалого.

У випадку, коли використані всі 6 прогностичних критеріїв, але нерівність (14) справджується, маємо “невизначену” відповідь.

При аналізі вихідних даних було прийнято похибки першого і другого роду рівними 10%, що забезпечується порогами +10. Одержані наступні результати: для 67% постраждалих, що мали КС, сума балів перевищує +10; у 70% осіб без КС сума балів менше -10; інтервалові (-10;+10) належать суми балів 9 осіб, 4 з яких мали КС.

На основі даних алгоритмів створена комп'ютерна прогностична система, що дозволяє клініцисту вже в перші дні (години) після опромінення провести сортування та визначити тяжкість перебігу ГПРУ та на основі ознак симптомів первинної реакції передбачити виникнення КС у постраждалих при заданих похибках першого та другого роду.

Висновки.

1. Описано метод розпізнавання ступенів тяжкості хвороби за допомогою дворазового використання інформативної міри.

2. На прикладі визначення ступеня тяжкості ГПРУ та прогнозування кишкового синдрому проілюстровані способи відбору діагностичних критеріїв, побудови діагностичних таблиць, розрахунку верхньої та нижньої меж для сум діагностичних коефіцієнтів залежно від значень похибок першого та другого роду, запропоновано прогностичні алгоритми.

Література. 1. Акоев И.Г., Максимов Г.И., Мальшев В.М. Лучевые поражения млекопитающих и статистическое моделирование. - М.: Атомиздат. 1976. - 96 с. 2. Барабанова А.В., Баранов А.Е., Гуськова А.К. и др. Острые эффекты облучения человека. - М.: ЦНИИАтоминформ, 1986. - 80 с. 3. Близнюк А.П., Гозенбук В.П., Кеирим-Маркус И.Б. Дозиметрический критерий для кишечной формы острых лучевых поражений человека. Эмпирическая модель // Радиобиология. - 1988. - Т.28, вып. 6.- С. 809-811. 4. Вальд А. Последовательный анализ. - М.: Мир, 1968. - 234 с. 5. Гозенбук В.П., Кеирим-Маркус И.Б. Дозиметрический критерий для кишечной формы острого лучевого поражения излучением различного качества. // Радиобиология. - 1988. - Т.28, вып. 6.- С. 812-816. 6. Гозенбук В.П., Кеирим-Маркус И.Б. Равноценная доза как дозиметрический критерий острого лучевого поражения излучением различного качества // Радиобиология. - 1988. - Т.28, вып. 6.- С. 803-808. 7. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. - М.: Медицина, 1978. - 350 с. 8. Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. Лучевая болезнь человека. Очерки. -М.: Медицина, 1971. - 240 с. 9. Гуськова А.К., Баранов А.Е., Селидовкин Г.Д. и др. Диагностика, клиническая картина и лечение острой лучевой болезни у пострадавших на Чернобыльской атомной электростанции. Сообщение 2. Некогнитивные синдромы лучевых поражений и их лечение // Терапевт. арх., 1989. Т. 26. - С. 99-103. 10. Кульбак С. Теория информации и статистика. — М.: Мир, 1967. - 408 с. 11. Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной электростанции/Материалы научной конференции 11 - 13 мая 1988г. Киев. - К.: Здоров'я, 1988. - 232 с. 12. Трансфузионные и сорбционные методы детоксикации при ожоговой болезни /Н.Э.Повстяной, Г.П.Козинец, В.М.Лосицкая и др.// Методические рекомендации. - Киев, 1996. - С. 9. 13. Осанов Д.П. Дозиметрия и радиационная биофизика кожи. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Энергоатомиздат, 1990. 232 с. 14. Штейн Л.Б. Опыт прогнозирования в медицине с помощью ЭВМ / Под ред. В.М. Ахутина, В.А. Якубовича. - Л.: Изд-во Ленингр. ун.-та, 1987. - 146 с.

A MATHEMATICAL APPROACH TO PROGNOSTICATING THE ONSET OF THE INTESTINAL SYNDROME AND AN ESTIMATION OF THE SEVERITY OF AN ACUTE COMBINED RADIATION LESION

R.R.Boichuk, M.A.Gratsianska

Abstract. Kulbak's functional has been used to evaluate criteria informativeness to prognosticate the onset of the intestinal syndrome and the severity degree of an acute combined radiation lesion.

Key words: diagnostic coefficient, Kulbak's functional, radiation intestinal syndrome, combined.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 12.03.2002 року