

Муквич Е.Н.¹, Лавренчук О.В.²

¹ Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины, Киев, Украина

² Центр первичной медико-санитарной помощи № 1 Шевченковского района, Киев, Украина

Mukvich O.¹, Lavrenchuk O.²

¹ Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician E.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Center of Primary Medical and Sanitary Care №1 of Shevchenko District, Kyiv, Ukraine

Идентификация диагноза хронического гастродуоденита у детей с дисплазией соединительной ткани

Identification of Diagnosis of Chronic Gastroduodenitis in Children with Connective Tissue Dysplasia

Резюме

Введение. Хронический гастродуоденит (ХГД) у детей с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) характеризуется особенностями клинического течения и прогноза, что необходимо учитывать при диагностике и определении тактики лечения.

Цель. Оптимизация неинвазивной диагностики ХГД у детей с ДСТ на основе разработки математической модели путем определения совокупности иммунобиохимических составляющих мукоцеллюлярного барьера.

Материалы и методы. Обследовано 127 детей, из них 33 ребенка с ХГД, ассоциированным с ДСТ. Определены концентрации в слюне и копрофильтратах отдельных составляющих муцинов (ГАГ, фукоза, СК) и факторов локального иммунитета (иммуноглобулинов, HBD-2, лизоцим). Статистическая обработка параметрических и непараметрических результатов выполнена в системе R. Отличие и независимость групп определены по T-критерию Уэлча и U-критерию Манна – Уитни. Диагностические кластеры промоделированы методом дискриминантного анализа. Взаимосвязь показателей определена по коэффициенту линейной корреляции. Латентные факторы в многомерных данных установлены методом факторного анализа, к анализу размерностей применен метод главных компонент.

Результаты и обсуждение. Для идентификации диагноза ХГД, ассоциированного с ДСТ, подтверждено существование двух факторов вариативности значений измерений: фактор приобретенного воспалительного процесса и фактор нарушения структуры мукоцеллюлярного барьера. В пространстве двоек нетрансформированных показателей диагностические границы носят нетривиальный характер, давая достаточно высокую надежность корректной классификации (70,6–82,5% в зависимости от конкретной двойки показателей – методом квадратичного ДА).

Выводы. Вариация значений показателей оптимально объясняется двухмерной системой главных компонент, что позволяет идентифицировать каждую диагностическую группу нетривиальным множеством направлений вариации показателей. Полученные инварианты могут быть положены в основу диагностических правил независимо или в сочетании с ДА.

Ключевые слова: дети, хронический гастродуоденит, дисплазия соединительной ткани.

Abstract

Introduction. Chronic gastroduodenitis in children with connective tissue dysplasia has the features of clinical course and prognosis that should be considered in diagnostics and determination of treatment tactics.

Purpose. To optimize the non-invasive diagnostics of HGD in children with DST on the base of development of the mathematical model by determination of the complex of immunobiochemical components of the mucocellular barrier.

Materials and methods. There were examined 127 children; 33 of them had chronic gastroduodenitis associated with DST. There were determined the concentrations in saliva and coprofilters of the components of mucins (GAG, fucose, SC), and the factors of local immunity (immunoglobulins, HBD-2, lysozyme). Statistical processing of parametric and non-parametric results was performed in the R system. The differences and independence of the groups were determined with the Welch T-test and the Mann – Whitney U-test. Diagnostic clusters were modeled with discriminant analysis (DA). The relationship of indicators was determined with the linear correlation coefficient. The latent factors in the multidimensional data were revealed with the method of factor analysis (FA); the main components method (CIM) was applied to the dimension analysis.

Results and discussion. To identify the diagnosis of CGD associated with DST, the existence of two factors of variation of measurement values was confirmed: the factor of the acquired inflammatory process and the factor of violation of the structure of the mucous barrier. In the space of twos of untransformed indicators, the diagnostic boundaries are non-trivial, giving a sufficiently high reliability of correct classification (70.6–82.5%, depending on two specific indicators, using the method of quadratic DA).

Conclusions. The variation of values of the indicators is optimally explained by the two-dimensional system of main components, which lets to identify each diagnostic group with a non-trivial set of directions for variation of indicators. The obtained invariants can be used as the base for diagnostic rules independently or in combination with DA.

Keywords: children, chronic gastroduodenitis, connective tissue dysplasia.

■ ВВЕДЕНИЕ

В структуре болезней органов пищеварения у детей преобладает патология гастродуоденальной зоны, прослеживается тенденция к дальнейшему увеличению частоты хронических гастродуоденитов (ХГД), распространенность которых в последние годы возросла до 200–220‰ [1] и составляет 58–74% среди болезней желудка и ДПК [2]. Наблюдается возрастание частоты ХГД у детей всех возрастных групп: от 81,6‰ у детей дошкольного возраста до 100–130,8‰ – в 7–15 лет, 141‰ и более – у подростков [3]. У девочек-подростков заболевания гастродуоденальной зоны находятся на втором месте по частоте после болезней органов дыхания [4, 5]. У части детей (30–72,0%) с поздно диагностированным, торпидным, склонным к рецидивирующему течению и с недостаточной эффективностью превентивных и лечебных средств ХГД часто ассоциируется с врожденной дисплазией соединительной ткани (ДСТ) [6].

В последние годы частота детей с генетически детерминированной дезорганизацией соединительной ткани прогрессивно увеличивается во всем мире, а хроническая соматическая патология, которая

формируется у этой категории детей, имеет особенности течения и прогноза, что необходимо учитывать при определении тактики лечения. Особое значение эти ассоциации имеют у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) как органа, содержащего наибольшее количество коллагеновых волокон. Изменение содержания отдельных видов коллагена или нарушение их соотношений приводит к снижению плотности соединительной ткани (СТ), сопровождается морфофункциональными изменениями висцеральных и локомоторных систем и определяет прогрессирование патологического процесса [7].

Нарушение механизмов регуляции метаболизма коллагена базальных мембран (БМ), являющегося их основным структурным элементом, обеспечивающим нерастворимость и механическую стабильность, – критически важно для процессов пищеварения. Аномалия гомеостаза БМ приводит к структуральным изменениям муцинов СО ЖКТ, что в свою очередь определяет иммунорегуляторные изменения [8, 9].

Целесообразность исследований морфофункциональных особенностей мукоцеллюлярного барьера при заболеваниях органов пищеварения обусловлена тем, что нарушение этой высокоспецифичной структуры, особенно при изменении синтеза отдельных компонентов экстрацеллюлярного матрикса, приводит к снижению ее стабильности, косвенно определяет изменения процессов слизеобразования, репарации СО, детоксикации, иммуномодуляции и увеличивает риск формирования деструктивных процессов, что не может не влиять на клиническое течение заболеваний органов пищеварения, моделирование защитных факторов и процессов репарации [10, 11].

В контексте изучения концентрации факторов специфического и неспецифического иммунитета (IgA, sIgA, IgG, HBD-2, лизоцим), отдельных составляющих муцинов (ГАГ, сиаловая кислота, фукоза) в локальных секретах (слюна, копрофильтрат) детей с ХГД с учетом степени дезорганизации СТ необходимо определить корреляционную зависимость и диагностическую значимость отдельных иммунобиохимических составляющих СО с применением методов математического анализа, что позволит повысить качество неинвазивной диагностики и разработать персонализированные подходы к терапии такой категории детей.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оптимизация неинвазивной диагностики ХГД у детей с ДСТ на основе разработки математической модели путем определения совокупности иммунобиохимических составляющих мукоцеллюлярного барьера.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 127 детей 12–17 лет, из них 63 ребенка с *H. pylori*, ассоциированным с ХГД в периоде неполной ремиссии: 1-я группа – 33 ребенка с ХГД на фоне ДСТ, 2-я – 30 пациентов с ХГД без фенотипических признаков ДСТ. Группы сравнения составили 64 ребенка без воспалительного процесса в гастродуоденальной зоне: с выраженными признаками ДСТ (3-я группа) и здоровые дети (4-я группа).

Степень ДСТ определяли в соответствии с критериями Милковской-Димитровой Т. в модификации Абакумовой Л.Н.: общее количество

баллов до 12 расценивали как легкую степень ДСТ (вариант нормы), 13–23 балла – умеренную, а 24 баллов и более – выраженную степень дисплазии [12].

Для решения поставленных задач проведена оценка клинико-инструментальных особенностей ХГД у детей с разной степенью выраженности ДСТ, определены концентрации в слюне и копрофильтратах (КФ) отдельных составляющих муцинов (ГАГ, фукоза, СК) и факторов локального иммунитета (иммуноглобулинов, HBD-2, лизоцима).

Количественное определение факторов местного иммунитета (sIgA, IgA, IgG) в КФ и слюне проведено методом радиальной иммунодиффузии в геле (по G. Mancini), антимикробных пептидов (HBD-2) – иммуноферментным анализом с использованием коммерческого набора β -Defensin 2 ELITA Kit, производитель Immundiagnostik AG, Германия, концентрации лизоцима в слюне и КФ – по методике с использованием сухого порошка однодневной культуры *Micrococcus lysodeiteticus*. В слюне и КФ определяли концентрацию гликозаминогликанов (ГАГ), сиаловых кислот (СК) по В.С. Камышникову, фукозы (метилпентозы) по А.А. Покровскому в пересчете на грамм белка по методу Лоури.

Статистическая обработка параметрических и непараметрических результатов выполнена в системе R. Отличие и независимость групп определены по Т-критерию Уэлча и U-критерию Манна – Уитни. Диагностические кластеры промоделированы методом дискриминантного анализа (ДА). Взаимосвязь показателей определена по коэффициенту линейной корреляции. Латентные факторы в многомерных данных установлены методом факторного анализа (ФА), к анализу размерностей применен метод главных компонентов (МГК).

Статистическую обработку данных проводили по ряду параметрических и непараметрических методов с использованием пакетов программного обеспечения R и MATLAB. Номинальные показатели описывали абсолютными и относительными частотами, количественные показатели – в виде среднего арифметического M стандартной погрешности среднего m, а также в виде диаграмм Box-Whiskers.

Независимость групп и гипотеза о наличии ассоциативной связи в расширенном наборе данных проверена пирсоновским тестом χ^2 с применением коррекции Эйтса для случаев малого количества ожидаемых наблюдений и выборочно проверена G-тестом.

Статистическая достоверность различий измерений между группами установлена по р-значениям статистики Т-теста Уэлча со степенями свободы, вычисленным согласно уравнению Уэлча – Саттервейта, с применением U-критерия Манна – Уитни. Статистическая достоверность между частотными данными в виде таблиц сопряженности и отношение шансов вычислены согласно точному тесту Фишера.

Для анализа латентных факторов в 13-мерном множестве данных биохимических измерений применена процедура факторного анализа (ФА) в реализации функции `factoran` пакета MATLAB. Для анализа парных зависимостей показателей и вычисления границ между кластерами диагностических групп пациентов использованы линейный и квадратичный дискриминантный анализ (linear discriminant analysis – LDA, quadratic discriminant analysis – QDA). Анализ размерностей 13-мерного

множества количественных показателей проводился по методу главных компонентов – в стандартном виде и с вращением базиса методами «варимакс» и «промакс».

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении анализа особенностей клинического течения ХГД установлено, что в 1-й группе пациентов по сравнению со 2-й отмечалось более раннее начало заболевания – $6,0 \pm 1,1$ года, $p < 0,05$, агрессивное, прогрессивное течение с ежегодными сезонными обострениями (51,5%), рецидивами и умеренно интенсивным, длительным, ноющим абдоминальным болевым симптомом с нечеткой локализацией болевых ощущений ($OR=6,09$ (CI 1,21–30,61)), что сочеталось с выраженными проявлениями симптомов неспецифической интоксикации ($OR=5,88$ (CI 1,31–26,38)).

При гастродуоденальных воспалительных процессах частота диагностики недостаточности клапанно-сфинктерного аппарата (недостаточность кардии – у 63,6%, дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс – у 90,9%), висцероптоз (гастроптоз – в 54,5%) увеличивается соответственно степени выраженности фенотипических диспластикозависимых признаков. Эти изменения обусловлены мезенхимальной неспособностью гладкомышечных волокон, слабостью периферической иннервации и доказывают зависимость их формирования от снижения функциональных свойств соединительнотканного матрикса слизистой оболочки желудка.

У взятых под наблюдение детей выявлены изменения отдельных иммунобиохимических составляющих мукозального барьера. Для определения диагностической значимости каждого отдельного показателя у пациентов с разной степенью ДСТ с помощью box plot проведен анализ концентраций 13 показателей в локальных секретах (слюне и КФ). Полученные в ходе исследования значения совпадают по данным IgA в слюне [14], sIgA в кишечнике [15], HBD-2 [16] и противоречат результатам [17].

По полученным данным можно утверждать существование как минимум двух факторов, обеспечивающих вариативность значений измерений в каждой группе: фактор приобретенного воспалительного процесса и фактор наследственно обусловленного нарушения СТ. Но классифицировать пациентов по группам, руководствуясь сопоставлением значений на основе box plot, сложно, потому что области значений показателя в разных группах могут пересекаться и вести себя нелинейно – маркеры воспаления в группе комбинированной патологии могут иметь значения ниже контрольной группы, что не подходит для диагностики новых пациентов. Например, у детей с ХГД (рис. 1) средняя концентрация СК в КФ ожидаемо увеличивается относительно здоровых детей, но при наличии у пациента ДСТ этот показатель может быть значительно сниженным. При этом концентрация sIgA в слюне детей с ХГД ниже, чем в группе с ассоциированной патологией, и практически совпадает с показателями у здоровых детей по среднему значению и по диапазонам, что затрудняет диагностику между группами. Анализ данных box plot не представляет возможным с высокой степенью вероятности определить, к какой группе относится новый пациент.

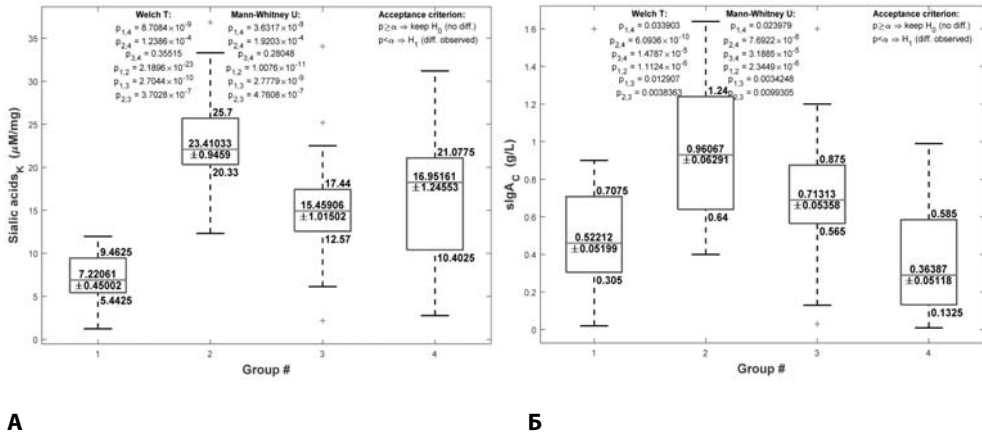


Рис. 1. Концентрация СК в КФ (А) и sIgA в слюне (Б) (box-plot)

Примечания: 1 – группа с ХГД на фоне ДСТ; 2 – группа с ХГД; 3 – группа с ДСТ; 4 – здоровые дети.

На примере детей 1-й группы (33 ребенка) с ХГД, ассоциированным с ДСТ, представлена корреляционная диаграмма, которая дает информацию о парных зависимостях показателей (положительная, отрицательная или отсутствует). Однако она не может быть использована для предоставления диапазонов значений показателей, так как указывает направление изменений одного показателя относительно другого только в одной диагностической группе, по ней трудно сопоставить измерение одного пациента с диапазонами всех исследуемых групп (рис. 2).

При попытке воспользоваться полученными результатами в диагностике новых пациентов возникают трудности, связанные именно с зависимостью среднего уровня показателя от наличия этих факторов. Задачу привлечения нового пациента к конкретной группе целесообразно решать с использованием сразу нескольких показателей, то есть найти границы между зонами, которым соответствуют границы между диагнозами, при применении линейного и квадратичного дискриминантного анализа (ДА).

Зоны диагнозов можно получить при постановке и решении задачи классификации. Под термином «классификация» понимают определение по всему множеству показателей пациента его диагноза, реализуемое как вычисление некоторого алгебраического выражения или системы выражений над значениями показателей, принимающих дискретные значения 1–4 (по числу диагностических групп). Нетривиальной частью выражения являются коэффициенты перед обозначением показателей пациента и подвыражения, которые обеспечивают правильные значения номера диагностической группы. Настройка значений коэффициентов проводится по известным примерам значений показателей пациентов и их известным диагнозам. Совокупность этих известных диагнозов называется «учителем».

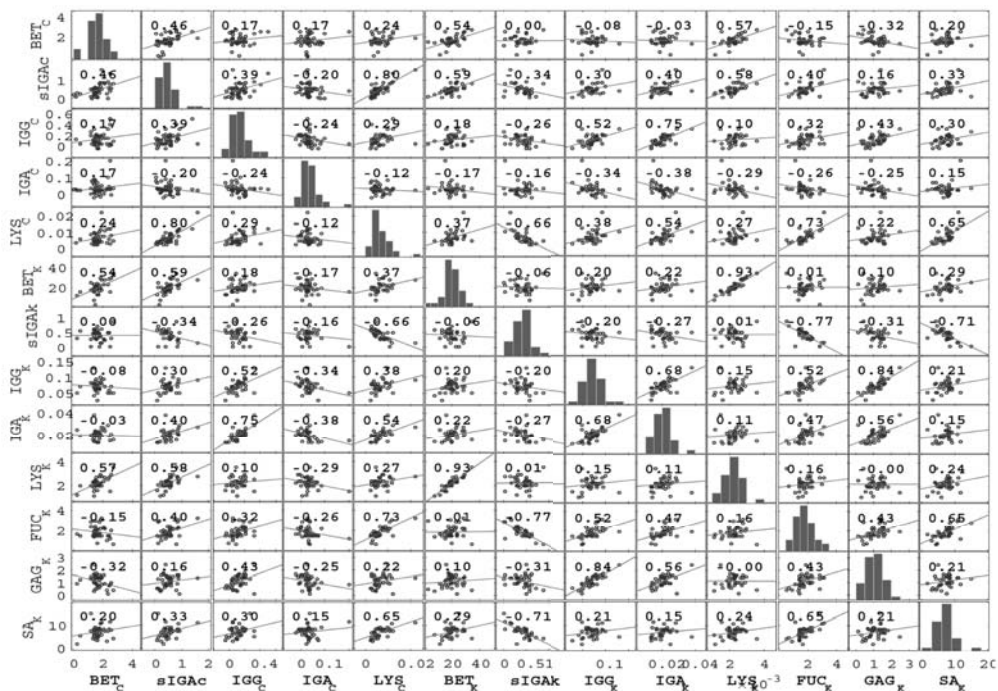


Рис. 2. Корреляционная диаграмма иммунобиохимических показателей у пациентов с ХГД на фоне ДСТ

Существует ряд методов решения этой задачи: нейронная сеть, ДА, метод опорного вектора и др. [13]. Для решения задачи изображения границ классов, оценки их сложности при сравнении различных случаев классификации и использования решающих правил наиболее простым и удобным в клинической практике является ДА, который позволяет легко интерпретировать выражение для границ классов в виде уравнений 1 и 2 степени соответственно. Например, границы классов в пространстве показателей sIgA и HBD-2 в КФ задаются системами уравнений:

$$\begin{aligned}
 4,28024x - 0,144981y &= -6,89436 \\
 2,4739x - 0,0755479y &= -2,06588 \\
 9,84054x - 0,117016y &= -2,81409 \\
 -1,80629x + 0,0694328y &= 4,82848 \\
 5,56029x + 0,0279648y &= 4,08026 \\
 7,36658x - 0,0414681y &= -0,748219
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

для LDA и

$$\begin{aligned}
 -8,4571x + 0,12917y - 2,77x^2 + 0,37875xy - 0,009013y^2 &= -6,57776 \\
 1,2548x + 0,18262y + 3,4694x^2 + 0,16483xy - 0,008423y^2 &= -0,288173 \\
 7,0657x + 0,10122y + 159,005x^2 - 0,49501xy - 0,007618y^2 &= -1,84838
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 9,7119x + 0,053453y + 6,2394x^2 - 0,21392xy + 0,0005896y^2 &= 6,28958 & (2) \\
 15,523x - 0,027952y + 161,775x^2 - 0,87376xy + 0,001395y^2 &= 4,72937 \\
 5,8109x - 0,081405y + 155,536x^2 - 0,65984xy + 0,0008051y^2 &= -1,56021
 \end{aligned}$$

для QDA, где x – slgA и y – HBD-2 в КФ.

На рис. 3 представлена точность классификации одной группы в отношении трех других в процентах, получены зоны диагнозов, найдены наиболее прогностически полезные двойки, которые целесообразно использовать при автоматической диагностике пациентов.

При применении ФА 13 показателей спроектированы в два главных (рис. 4). Установленная корреляционная интерпретация с достоверным подтверждением классификации показывает конфигурацию в системе ГК, характерную для определенной диагностической группы.

Группа из ХГД на фоне ДСТ, несмотря на свой размытый характер, который проявляется нечеткими границами по сравнению с границами других классов в пространствах различных показателей, является не интерполяцией отдельных состояний (ХГД и ДСТ), а полноценным «диагнозом», что было в полной мере выявлено благодаря переходу к двухфакторному базису с промакс-вращением.

Отметим, что различные пары показателей дают разное разделение диагностических групп, а некоторые – недостаточно удовлетворительное. При применении LDA точность классификации группы ХГД на фоне ДСТ составляет 100%, группы ХГД – 63,3%, группы ДСТ – 59,4%, контрольной – 80,7%. Общая точность – 76,2%. QDA обеспечивает точность классификации ХГД на фоне ДСТ – 97,0%, группы ХГД – 60,0%, ДСТ – 68,8%, контрольной – 87,1%. Причина высокой погрешности классификаций вызвана наличием стыков более 2 областей, углубляет их соответствие плотной локализацией примеров. И, хотя по некоторым

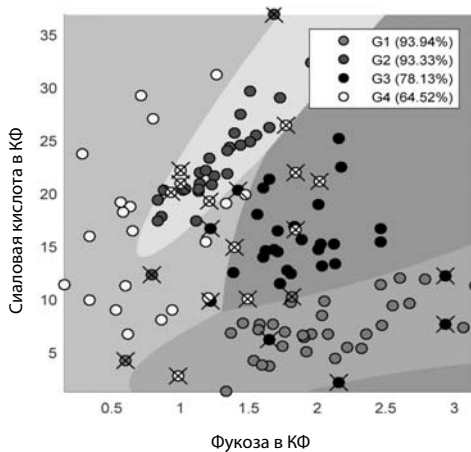


Рис. 3. Классификация диагнозов по двойкам показателей фукоза, СК в КФ, общая точность 82,54%

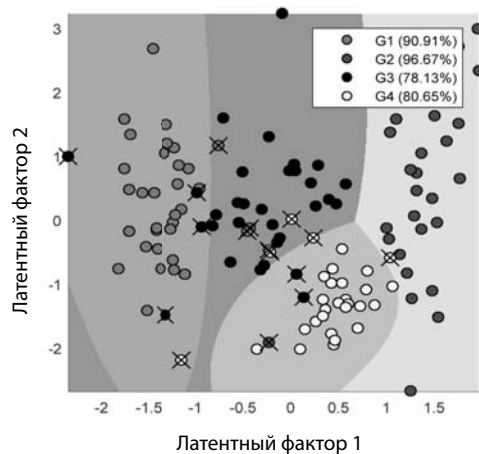


Рис. 4. Классификация групп в пространстве показателей двоих первых латентных факторов методом квадратичного ДА, общая точность 86,5%

Примечания: G1 – ХГД на фоне ДСТ; G2 – ХГД; G3 – ДСТ; G4 – здоровые дети.

парам показателей точность классификации LDA может составлять до 100%, общая точность результатов значительно более низкая (рис. 3), что определяет целесообразность использования QDA для получения большей точности при использовании пар показателей за счет более сложных границ получения лучших пар диагностических показателей (см. таблицу).

Представленные в таблице пары показателей дают разное разделение диагностических групп, при этом некоторые из них в недостаточной степени удовлетворяют требованиям диагностики новых пациентов. Отображая лучшие пары, они не дают определенных цифровых признаки, которые бы с высокой достоверностью решали поставленную задачу.

Рейтинг 10 лучших комбинаций показателей методом QDA по всем группам показывает, что наибольшую точность для диагностики составляют: фукоза и СК, HBD-2 и sIgA, HDB-2 и лизоцим в КФ, поскольку они образуют соизмеримые кластеры. Некоторые двойки показателей имеют менее достоверные корреляции, что приводит к большому количеству ошибочно классифицированных примеров (рис. 5Б). Общая точность этих показателей является невысокой из-за недостаточной компактности кластеров в этих парах показателей, поэтому такие пары не включены в десятичный рейтинг комбинаций показателей.

Таким образом, при применении ДА получены зоны диагнозов, найдены наиболее прогностически полезные двойки, что можно использовать для автоматической диагностики пациентов. От задачи классификации пациентов по значениям двоек показателей методом ДА мы перешли к рассмотрению сразу всех 13 показателей.

Очевидно, что по аналогии с разной прогностической способностью пары показателей в двумерном ДА, в многомерной задаче классификации различных показателей они будут иметь разную информативность. При этом некоторые показатели вообще могут быть одинаково

Средняя точность корректной классификации методом QDA по группам

Показатель в слюне					Показатель в КФ									
HBD-2			IX		VII	IX			VI				VIII	
69,8	sIgA				VII									
58,1	53,2	IgG												
72,2	65,1	53,2	IgA		VI				V					
65,9	67,5	49,2	56,4	Lys	X									
73,8	73,8	67,5	74,6	71,4	HBD-2	II	VIII	VII	III	V	VI			
72,2	56,4	46,8	54,8	58,7	78,6	sIgA			X				IX	
62,7	47,6	48,4	54	47,6	73	61,1	IgG							
64,3	67,5	55,6	61,9	64,3	73,8	65,1	58,7	IgA						
74,6	69,9	69,8	75,4	70,6	77,8	71,4	70,6	70,6	Lys	X	IV	VI		
68,3	64,3	54,8	64,3	63,5	75,4	60,3	55,6	61,1	71,4	Fuc		I		
67,5	61,9	52,4	67,5	65,9	74,6	67,5	70,6	70,6	76,2	63,5	GAG	VII		
73	69,8	61,8	62,7	65,1	68,3	72,2	65,1	58,7	74,6	82,5	73,8	SA		

Примечания: левая нижняя часть – точность классификации пары показателей (%); правая верхняя часть – рейтинг соответствующей пары по точности (лучшие 10 комбинаций).

информативными, дублируя друг друга. Независимо от информативности показателя его прогностическая способность, как правило, не достигает 100%, и возникает идея, что лучшей прогностической способностью обладают совокупности нескольких показателей, что соответствует биологической подоплеке рассмотренных в данной работе диагнозов, которые косвенно реализуются в результате набора биологических факторов и с некоторой точностью косвенно регистрируются с помощью отдельных показателей мукоцеллюлярного барьера.

Применение ФА к этим 13 показателям ожидаемо обеспечивает улучшенную точность в 2-мерном пространстве факторов. Известно, что выбор правильного числа факторов определяется биохимической природой данных результатов измерений и иллюстрирует проекцию показателей на новый двухфакторный базис.

Таким образом, 1-я группа, несмотря на свой размытый характер, который проявляется крайне нечеткими границами по сравнению с границами других классов в пространствах различных показателей, является, тем не менее, не интерполяцией 1-й и 2-й групп, а полноценным самостоятельным «диагнозом», что было в полной мере показано благодаря переходу к 2-факторному базису с промакс-вращением.

Аналогично ФА, который определяет новый базис, максимизируя ковариацию значений показателей в диагностических группах, МГК также определяет новый базис, но на основе ранжированных направлений дисперсии значений, позволяет использовать подмножество наиболее значимых показателей и, таким образом, уменьшить размерность задачи классификации с 13 до 2 или 3. Притом что МГК логически вытекает из ФА, между этими методами существует ряд тонких различий. Поскольку в МГК нас больше не интересует фиксированное небольшое число общих латентных факторов или конкретное их число,

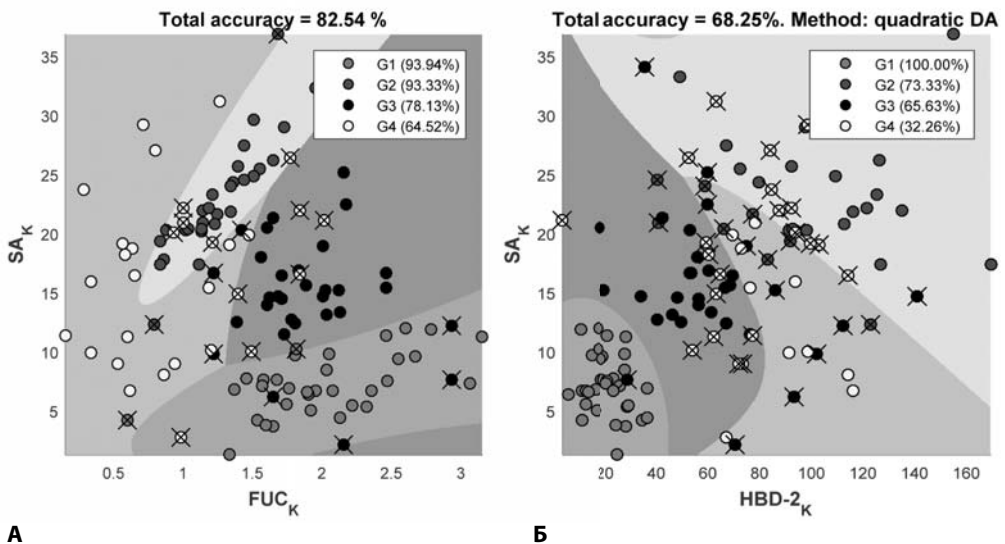


Рис. 5. Классификация диагнозов по двойкам показателей: А – в рейтинге имеют наибольшую точность; Б – не включены в десятичный рейтинг пар показателей (метод QDA)

равное исходной размерности данных, МГК будет вынужден находить все направления вариации данных в порядке убывания дисперсии и ориентировать соответствующий латентный фактор вдоль соответствующего направления. Иными словами, стратегия МГК – нахождение нового базиса, который бы максимизировал суммарную вариацию проекций данных на него.

Одной из задач МГК является установление различия между тремя вариантами рассеивания 13-мерного набора данных. МГК рассматривает три варианта распределения таким образом, что каждое из распределений представляется так называемыми главными компонентами (ГК).

Углы наклона этих векторов к осям параметров данных и их длине показывают направление и рассеивания соответствующего двухмерного гауссова распределения относительно осей параметров. Разница в длине ГК свидетельствует о силе и его корреляционной связи с параметром. Приведенные примеры распределений – двумерные, так как есть две оси и, соответственно, два ГК, однако в N-мерном случае будет N основных компонентов. Некоторые из компонентов будут весьма короткими, некоторые длинными, но их интерпретация в системе координат любых 2 или 3 параметров будет аналогичной описанному двухмерному примеру и позволяет оценить взаимное расположение и размер ГК набора данных в 2- или 3-мерном контексте, что естественно для человека. Например, если есть 13-мерный набор данных с тремя длинными ГК и десятью короткими, то это означает, что данные в основном сосредоточены вдоль 3-мерной гиперплоскости в 13-пространстве. При этом каждый ГК демонстрирует особенности данных в виде корреляции между ними и параметрами (рис. 6).

Поскольку у каждого из диагнозов, включая контрольную группу, свое биологическое основание, целесообразно проанализировать взаимное расположение показателей по набору двух латентных факторов отдельно каждой диагностической группы (рис. 6).

Детям контрольной группы присуща независимость практически всех показателей в пространстве ГК 1 и 2 (рис. 6А), кроме показателей IgA и лизоцима в слюне и незначительной корреляции с sIgA в слюне; IgA, ГАГ и СК в КФ, которые имеют достаточно сильную корреляцию и антикорреляцию с IgG в слюне. Также в этой группе довольно сильная антикорреляция в КФ между фукозой и HBD-2 и немного меньшая антикорреляционная связь между фукозой в КФ и HBD-2 в слюне.

Данные пациентов 1-й группы с сочетанной патологией (рис. 6Б) характеризуются коррелированной подгруппой показателей (фукоза, СК, IgA), которые одновременно являются относительно антикоррелированными с sIgA в КФ, что косвенно свидетельствует о деструкции СО. Для этой группы характерны пары с антикоррелирующими свойствами IgG и sIgA, ГАГ в КФ. МГК свидетельствует, что слизистый барьер у детей этой группы характеризуется снижением или истощением локальных протективных механизмов. Полученные данные подтверждают гибридность группы с сочетанной патологией, что отображает сложность ее иммунобиохимической подоплеки.

Показатели у пациентов с ХГД характеризуют активный воспалительный процесс (рис. 6В), все биомаркеры участвуют и действуют в группах в контрафазе. По нашему мнению, механизмы защиты у этой

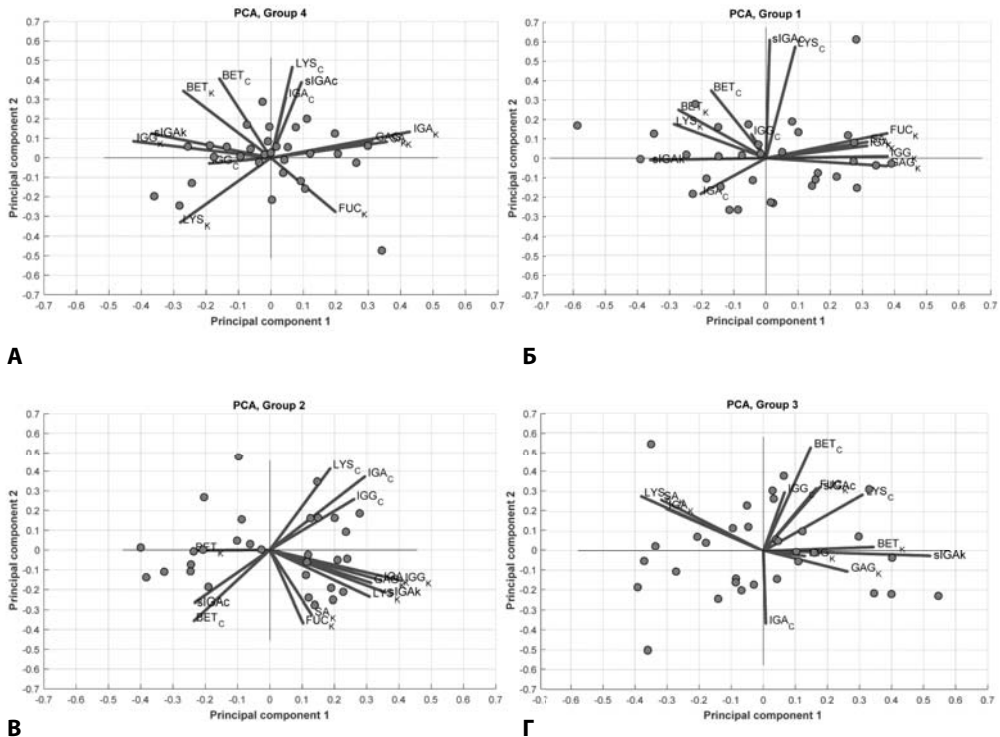


Рис. 6. Корреляционные конфигурации иммунобиохимических показателей слизистого барьера: А – 4-я группа, Б – 1-я группа, В – 2-я группа, Г – 3-я группа (МГК)

группы обследованных включаются еще в ротовой полости: антикорреляционные пары в слюне (IgA против sIgA и HBD-2 против IgA). Анतिकорреляционные пары (IgA и IgG) и коррелированные (ГАГ и sIgA) в КФ свидетельствуют о нарушениях иммунных механизмов и составляющих экстрацеллюлярного матрикса.

Особенностью 3-й группы является отсутствие антикорреляционных пар и взаимная независимость показателей как в слюне, так и КФ, а значения показателей находятся в широком диапазоне значений (рис. 6Г) коррелирующих подгрупп показателей: подгруппа А (лизоцим, IgA и СК в КФ), подгруппа В (фукоза в КФ и sIgA в слюне). В 3-й группе с одним ГК коррелируют HBD-2, sIgA и IgG в КФ, однако ГАГ в КФ слабее коррелирует с 1-м ГК. Со 2-м ГК коррелируют HBD-2, IgA и IgG в слюне. При этом IgG в слюне значительно антикоррелирует с IgA в слюне. Фукоза слабее всех коррелирует с ГК 1 и 2, что отображает нарушения метаболической функции СТ в этой диагностической группе.

■ ВЫВОДЫ

1. Для идентификации диагнозов (ХГД, ХГД у детей с ДСТ) установлено соответствие иммунобиохимических показателей в локальных секретах с биологическим фундаментом и с надежностью 86,5% подтверждено существование двух факторов вариативности

значений измерений: фактор приобретенного воспалительного процесса и фактор нарушения структуры СО. В пространстве двоек нетрансформированных показателей диагностические границы носят нетривиальный характер и дают высокую надежность корректной классификации (70,6–82,5%). Для достоверной идентификации ХГД на фоне ДСТ целесообразно рассматривать двойки показателей: фукоза – СК; HBD2 – sIgA; HBD2 – лизоцим в КФ.

2. При определении существования границ между диагнозами с применением LDA и QDA установлено, что в пространстве двоек нетрансформированных показателей диагностические границы носят достаточно нетривиальный характер, давая достаточно высокую надежность корректной классификации (70,6–82,5% в зависимости от конкретной двойки показателей), что позволяет использовать их в автоматической диагностике новых пациентов. Для достоверной идентификации диагноза ХГД на фоне ДСТ нужно рассматривать главные определенные двойки показателей в КФ: фукоза – СК, HBD2 – sIgA; HBD2 – лизоцим.
3. Доказано, что вариация значений показателей оптимально объясняется двухмерной системой ГК, что позволяет идентифицировать каждую диагностическую группу нетривиальным множеством направлений вариации показателей: контрольной группе присуща независимость практически всех показателей в пространстве ГК; сочетанная патология характеризуется скоррелированной подгруппой показателей – фукоза, СК, IgA в КФ, антикорреляцией с sIgA, IgG и sIgA в КФ, что подтверждает ее гибридность. Полученные инварианты могут быть положены в основу диагностических правил независимо или в сочетании с диагностикой дискриминантного анализа двоек показателей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Maidannik V. (2010) *Bolezni organov pischevareniya u detei* [Diseases of the digestive system in children]. Kiev: Intertehnodruk; 1157 p.
2. *Ob utverzhenii unifikirovannih klinicheskikh protokolov meditsinskoj pomoschi detyam s zabolevaniyami organov pischevareniya: prikaz MZ Ukraini ot 29.01.2013 №59* [On the approval of the unified clinical protocols of medical care in children with diseases of the digestive system: order of the Ministry of Health of Ukraine of January 29, 2013 №59].
3. Beketova G. (2012) Hronicheskii gastroduodenit u detei i podrostkov: epidemiologiya, etiologiya, patogenez, diagnostika (chast' I) [Chronic gastroduodenitis in children and adolescents: epidemiology, etiology, pathogenesis, diagnostics (part 1)]. *Detskii vrach*, 6, pp. 20–4.
4. Antipkin YU., Moiseenko R., Haitovich N. (2009) VI Kongress pediatrov Ukraini: professional'nii dialog v samom vazhnom [VI Congress of pediatricians of Ukraine: professional dialogue about the most important things]. *Zdorov'e Ukraini*, 21, pp. 24–5.

5. Marushko YU., Asonov A., Gichka G. (2014) Osobennosti techeniya hronicheskogo gastroduodenita, morfologicheskikh izmenenii i sostoyaniya gastroproteksii u detei na fone defitsita tsinka [Features of the course of chronic gastroduodenitis, morphological changes, and the state of gastroprotection in children on the background of zinc deficiency]. *OR*, 4, pp. 7–12.
6. Nesterenko Z. (2016) Sovremennye aspekty diagnostiki zabolevanii zheludochno-ktshechnogo trakta u detei s proyavleniami displazii soedinitel'noi tkani [Modern aspects of diagnostics of diseases of the gastrointestinal tract in children with manifestations of connective tissue dysplasia]. *Terra Medica*, 3, pp. 19–23.
7. Bugaeva E., Vasil'eva O. (2009) Displaziya soedinitel'noi tkani - aktual'naya problema sovremennoi meditsini (Obzor literaturi) [Connective tissue dysplasia is an actual problem of modern medicine (literature review)]. *Ul'trazvukovaya perinatal'naya diagnostika*, 27/28, pp. 266–81.
8. Abreu-Velez A.M., Howard M.S. (2012) Collagen IV in normal skin and in pathological processes. *North Am J Med Sci.*, 4, pp. 1–8.
9. Gordon M.K., Hahn R.A. (2010) Collagens. *Cell Tissue Res.*, 339 (1), pp. 247–57.
10. Akbasheva O., Burkovskaya V., Dehand A., Beloborodova E., Akimova L., Naumova E. (2010) Aktivnost' tripsinopodobnih proteinaz i degradatsiya kollagena slizistoi obolochki kishechnika pri zabolevaniyah zheludochno-kishechnogo trakta [Activity of trypsin-like proteinases and degradation of collagen of the intestinal mucosa in the diseases of the gastrointestinal tract]. *RZHGGK*, 20 (2), pp. 31–8.
11. Vasil'eva E., Fedulova E., Muhina I. (2017) Vliyaniye lipopolisaharida na produktsiyu kollagena IV tipa dermal'nimi fibroblastami detei s vospalitel'nimi zabolevaniyami kishechnika [Influence of lipopolysaccharide on the production of type IV collagen by the dermal fibroblasts in children with inflammatory diseases of the bowel]. *Meditsinskaya immunologiya*, 19 (3), p. 107.
12. Abbakumov L. (2006) *Klinicheskie formi displazii soedinitel'noi tkani u detei: ucheb. Posobie* [Clinical forms of connective tissue dysplasia in children: tutorial]. Sankt-Peterburg: SPbGPMMA, 47 p.
13. Bensch K.W., Raida M., Mägert H.J., Schulz-Knappe P., Forssmann W.G. (1995) hBD-1: a novel β -defensin from human plasma. *FEBS Lett.*, 368 (2), pp. 331–5.
14. Sorokman T., Kutsobina N., Sokol'nik S., Makarova O. (2010) Imunologichna harakteristika ditei iz gastroduodenal'nim gelikobakteriozom [Immunological characteristics of children with gastroduodenal helicobacteriosis]. *ZR*, 1 (22), pp. 12–5.
15. Goh Y.J., Klaenhammer T.R. (2010) Functional roles of aggregation-promoting-like factor in stress tolerance and adherence of *Lactobacillus acidophilus* NCFM. *Appl Environ Microbiol.*, 76 (15), pp. 5005–12.
16. Jenke A.C.W., Zilbauer M., Postberg J., Wirth S. (2012) Human β -defensin 2 expression in ELBW infants with severe necrotizing enterocolitis. *Clinical Investigation*, 72 (5), pp. 513–20.
17. Bodnar G. (2011) Doslidzhennya imunitetu ditei, hvorih na gelikobakter-asotsiiovanu gastroduodenal'nu patologiyu [Studies of the immunity of children with helicobacter associated gastroduodenal pathology]. *Sovrem. pediatriya*, 3, pp. 126–8.