

Рекомендовано д. мед. н., професором Г. В. Зайченко

УДК (616.33+616.342) – 002-036.82

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОГРАМИ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ З ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВИМИ УШКОДЖЕННЯМИ ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ЗА ТРИВАЛІСТЮ ПЕРІОДУ ДО НАСТУПНОЇ ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ

О. М. Очередько, Н. М. Кізлова

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова.
E-mail: g.mkl1@yandex.ru

Когортним дизайном обстежено 400 пацієнтів з виразкою чи ерозією шлунка або дванадцятипалої кишки на протязі 4 років з моменту встановлення діагнозу (1600 пацієнто-років). Програма реабілітації призначена 220 пацієнтам, які утворили основну когорту, 180 пацієнтів (без призначення програми) включені до контрольної когорти. Головною результативною ознакою була тривалість періоду до наступного випадку госпіталізації в денний гастроентерологічний стаціонар м. Вінниці. Скорочення тривалості періоду до наступного випадку госпіталізації розцінювалось як показник ефективності програми реабілітації. Дані проаналізовані за допомогою фрейлті-моделі виживання. Проведене нами експериментальне дослідження підтверджує достовірне зниження ризику наступної госпіталізації в результаті призначення ПР у середньому на 23 %. Додаткова кількість днів ТПМГ до наступної госпіталізації, яку забезпечує призначення ПР, склала 39 днів.

Ключові слова: ерозивно-виразкові ушкодження, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, програма реабілітації, денний стаціонар.

Постанова проблеми. Виразкова хвороба є актуальною для суспільства медичною проблемою з важливим економічним змістом [3, 6]. Від 8 до 10% зайнятого населення страждає на це захворювання. В осіб молодого віку дуоденальні виразки зустрічаються у 4 рази частіше, ніж медіогастральні. Чоловіки хворіють у 2–5 разів частіше, ніж жінки з вирівнюванням після 40 років [3]. Висока захворюваність, часті рецидиви, тривала непрацездатність хворих, значні економічні витрати – все це дозволяє віднести проблему до найбільш актуальних у сучасній

медицині. На сьогодні в Україні кількість зареєстрованих хворих на виразкову хворобу становить 5 мільйонів осіб, при цьому кожен другий лікується в стаціонарі, кожен третій втрачає працездатність на протязі року. У зв'язку з реформою системи охорони здоров'я у м. Вінниці створено гастроентерологічний денний стаціонар замість цілодобового. Виразки та ерозії шлунка і дванадцятипалої кишки становлять понад 60 % випадків госпіталізації. Разом з тим рівень медико-соціальної реабілітації пацієнтів з виразковою хворобою залишається на досить низькому рівні. Ефективність реабілітаційних методів наявна не більш ніж у 8 % пацієнтів. Це змушує шукати шляхи поліпшення результатів лікування цієї категорії хворих.

О. М. Очередько – доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Більшість публікацій присвячено ефективності клінічних методів діагностики та лікування цих захворювань. Але лише деякі праці стосуються організації ведення таких пацієнтів, зокрема сполучення стаціонарного і позастаціонарного етапів контролю з метою досягнення належного комплайенсу й ефективності в термінах, менеджменту пацієнта, а не лише ефективності окремих епізодів лікування [1, 2].

Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми. По-перше, це пізніше призначення програми реабілітації (ПР) на післягоспітальному етапі є причиною рецидивів, повторних госпіталізацій, інвалідизації, ускладнень виразкової хвороби. По-друге, низький рівень комплайенсу до ПР пацієнтів з ерозивно-виразковими ушкодженнями шлунка і дванадцятипалої кишки. По-третє, це проблема «вживлення» ПР у прийнятий в Україні процес диспансеризації пацієнтів з ерозивно-виразковими ушкодженнями шлунка і дванадцятипалої кишки [3, 4, 5].

Формулювання цілей статті. Мета наших досліджень полягала у вивченні ефективності програми реабілітації вказаних захворювань за тривалістю періоду до наступної госпіталізації з моменту виявлення (першої госпіталізації) впродовж перших чотирьох років.

Викладення основного матеріалу дослідження. Дані організовані у вигляді панельного масиву, який містить усі випадки госпіталізації з приводу ерозивно-виразкових уражень шлунка і дванадцятипалої кишки в єдиний у м. Вінниці гастроентерологічний денний стаціонар (ДС). Вибрані випадки з першим у житті епізодом госпіталізації (і встановлення діагнозу) протягом 2009-2012 років і простежені наступні госпіталізації в перші чотири роки після встановлення діагнозу. Разом 400 пацієнтів і, відповідно, 1600 пацієнто-років спостереження. *Програма реабілітації* призначена 220 пацієнтам, які утворили основну когорту, 180 пацієнтів (без призначення програми) включені до контрольної когорти. Програма реабілітації містить 10 шкал (рис. 1). Зміст шкал продиктований комплексним підходом реабілітації. Шкали споріднені за

патогенетичним спрямуванням. Динамічність проведення реабілітації обумовлює необхідність моніторингу на двох етапах: госпітальному та позагоспітальному.

Отже, програма містить: медикаментозне лікування, модифікацію дієти, курацію пацієнтів з надмірною вагою, НПЗП-гастропатії, шкідливі звички (тютюнопаління та вживання алкоголю), наявність у пацієнтів артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, корекцію симптомів депресії і тривоги. Кожна шкала програми складається зі змісту, мети, наявних рекомендацій, контрольних точок та оцінки результатів за допомогою щоденника, опитувальників. Динамічний контроль здійснюється на основі контрольних точок, які організовані так, щоб оптимізувати кількість і періодичність звернень до сімейного лікаря. Разом з тим ця програма дає можливість узагальнено оцінити стан хворого, на скільки точно пацієнт виконує та дотримується рекомендацій лікаря, та динаміку захворювання. Лікар, що лікує у стаціонарі, також навчає вести пацієнта щоденник самоконтролю. На позагоспітальному етапі спостереження за хворим здійснює сімейний лікар. Важливим моментом програми реабілітації є самоконтроль шляхом ведення щоденника пацієнтом.

Мета задуму ведення щоденника полягає в тому, щоб навчити хворого бути уважним до виконання фармакотерапії та контролювати ступінь виконання рекомендацій лікаря (щоденно). На госпітальному етапі – під спостереженням лікаря стаціонару, позагоспітальний період передбачає самоконтроль і динамічне спостереження лікарем загальної практики та сімейної медицини кожні 14 днів. Щоденно відображається дотримання дієтичних модифікацій індивідуального плану дієти. Щоденник дає змогу оцінити на госпітальному та післягоспітальному етапах дієтичний вміст харчових речовин, розглянути проблеми харчової поведінки. Вага контролюється і фіксується щотижня, ІМТ фіксується щомісяця. Показники оцінюються сімейним лікарем. У програмі забезпечується модифікація способу життя, що включає щоденну фізичну активність, відмову від вживання алкоголю та тютюнопаління. Ведення щоденника передбачає щоденний контроль за основними

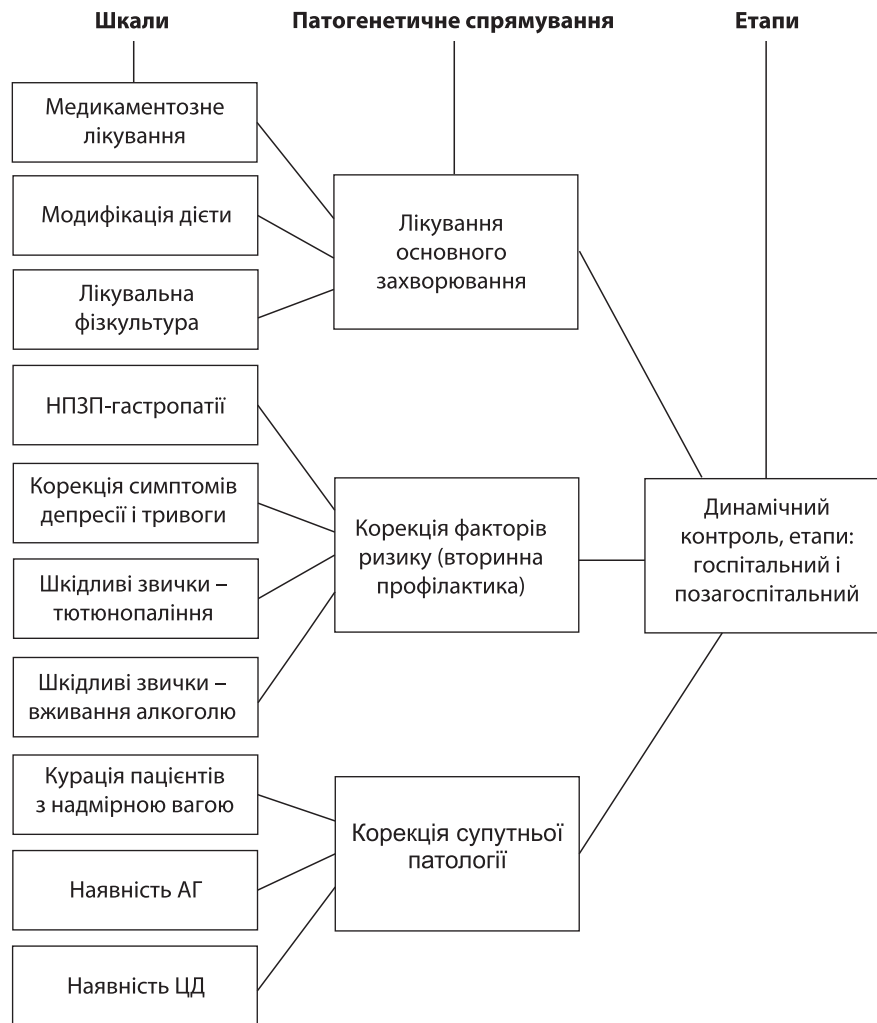


Рис. 1. Структурне дерево програми реабілітації

життєвими показниками пацієнтів, що знаходяться в групі ризику через вірогідність ускладнень. На етапі госпіталізації лікуючий лікар навчає пацієнта з виявленим цукровим діабетом і гіпертонічною хворобою бути уважним до таких показників: рівень глюкози крові, холестерину, артеріальний тиск, частота серцевих скорочень. У позагоспітальному періоді хворий самостійно фіксує показники й уміє їх оцінювати. Оцінка та корекція лікування (в разі потреби) здійснюється сімейним лікарем під час візитів.

Модель тестування ефективності ПР.

Чутливим показником ефективності ПР є терміни періодів між госпіталізаціями (ТПМГ). Саме ТПМГ використаний як критерій ефективності – зі збільшенням ТПМГ ризик повторної госпіталізації зменшується, що є свідченням ефективності програми. Очевидно, що розподіл значень ТПМГ членів об'єд-

наної когорти унімодальний з вираженим правим ексцесом і масивними хвостами, які свідчать про можливу гетерогенність когорти пацієнтів. Очевидно, що базовий ризик нестаціонарний і у нас немає припущень щодо його параметричного розподілу. У таких ситуаціях застосовують семипараметричні визначення базової функції ризику. Ми використали кускові експоненційні праярси [7] для специфікації базового ризику λ_j для кожного часового інтервалу j . Кількість часових інтервалів визначалась за 2,5% квантилями. Квантильний підхід важливий для забезпечення збалансованого наповнення подіями проміжків часу. В кожний визначений у такий спосіб проміжок припадає $0,025 \cdot 446 = \min 11$ випадків повторних госпіталізацій. Крім того, вибір саме 2,5 % квантильного інкременту забезпечує 40 ($100/2,5$) часових проміжків, на які

розбиті значення ТПМГ. Зважаючи, що максимальне спостережене значення ТПМГ складо 1200 днів, у середньому тривалість проміжку збігалась із місячним періодом (1200 днів/40 = 30 днів), що дає змістовнішу інтерпретацію базовому ризику як місячному. Для більш валідної ідентифікації базового ризику λ_j ми використали не лише події цього проміжку (11-12), але й сусідніх через апріорні значення випадкового переміщення першого порядку (RW1), які у тексті програми задані як:

```
lam[j]~dgamma(a0, b0[j])
b0[j] <- a0/lam[j-1]
lam[1]~dgamma(0.1,0.1)
a0~dgamma(0.1,0.1)
```

Тобто кожний λ_j (lam[j]) отримується як модифіковане значення ризику попереднього часового інтервалу λ_{j-1} . Модифікація адитивна зі стрибком, який визначається випадковою реалізацією гамма-розподілу з нульовим очікуваним значенням та дисперсією $(\lambda_{j-1})^2/a_0$. Апріорне значення базового ризику на першому часовому проміжку λ_1 отримувалось як випадкова реалізація гамма-розподілу з параметрами $a = b = 0,1$. З виразу для дисперсії очевидно, що більші значення параметра a_0 обумовлюють більш згладжену послідовність λ_j .

Ризик та ідентифікація ефективності програми. Ризик визначався за класичним пропорційним принципом Кокса, а саме: він пропорційний базовому і модифікований експонентою суми зважених коваріат (векторний добуток $\beta_j \cdot x_i$):

$$h(t_i \in (q_{j-1}, q_j] | x_i) = \lambda_j \exp(\beta_j \cdot x_i)$$

У моделі $\beta_j \cdot x_i$ представлений як: $\text{beta} \cdot \text{Treatment} + \text{beta2} \cdot \text{Treatment} \cdot b_j + b_j$

Головним параметром тестування ефективності програми є коефіцієнт «beta», ідентифікація якого від зміщень унаслідок порушення рандомізації призначення програми забезпечується включенням компоненти $\text{beta2} \cdot \text{Treatment} \cdot b_j$. b_j виражає індивідуальний ефект пацієнта, який децентровано приписанням функції генерації його апріорних значень нормальному закону з нульовим середнім [9, 10, 12]. Фактично індивідуальний ефект пацієнта вбирає в себе усі можливі фіксовані ефекти, тобто як спо-

стережені коваріати, так і неспостережені ознаки (НГ), а отже, є потужною проксиміною для незміщеного тестування ефекту призначення програми. Несуттєвість коефіцієнта «beta2» свідчить про відсутність зміщень оцінки ефективності програми внаслідок порушення рандомізації призначення.

Оцінка кумулятивного ризику та виживаності. Кумулятивний ризик (позначений у тексті програмного модуля як H0) розраховувався як накопичення (моментного) ризику $h(t_i \in (q_{j-1}, q_j] | x_i)$ протягом квантильного часового інтервалу $q_j - q_{j-1}$, тобто:

$$H_0(t_i \in (q_{j-1}, q_j] | x_i) \cdot (q_j - q_{j-1}) = \lambda_j \exp(\beta_j \cdot x_i) \cdot (q_j - q_{j-1})$$

Відповідно виживаність представників експериментальної та контрольної когорти (у тексті програмного модуля позначена S[1] і S[2]) вираховувалась як:

$$S[1] = \left[\exp\left(-\sum_{j=1}^{40} H_0_j\right) \right]^{\exp(\text{beta})}$$

$$S[2] = \exp\left(-\sum_{j=1}^{40} H_0_j\right)$$

Оцінка ефектів та аналіз даних здійснювалися на основі МСМС семплера Гіббса за семипараметричною моделлю пропорційних ризиків Кокса [11]. Розрахунок параметрів моделей здійснювався в середовищі пакета МСМС семплерів WinBUGS. Як початкові значення для МСМС оцінника семипараметричної фрейлті-моделі на першому кроці семплера ми використали оцінки класичного PL оцінника семипараметричної моделі Кокса [8, 9, 12].

Із центилів апостеріорних розподілів оцінок параметра «beta» вплив достовірний ефект програми реабілітації, оскільки 0 знаходився поза межами 95% інтервалу [-0,517; -0,002] з медіанним значенням параметра -0,256. Відносний ризик призначення програми становив $\exp(-0,256) = 0,774$. Тобто ризик наступної госпіталізації внаслідок призначення ПР у середньому зменшувався на 23%.

Значення 5% (0,05) і 95% (0,95) центилів апостеріорного розподілу оцінок зміщення (параметр «beta2») засвідчили відсутність достовірного ефекту, оскільки 0 знахо-

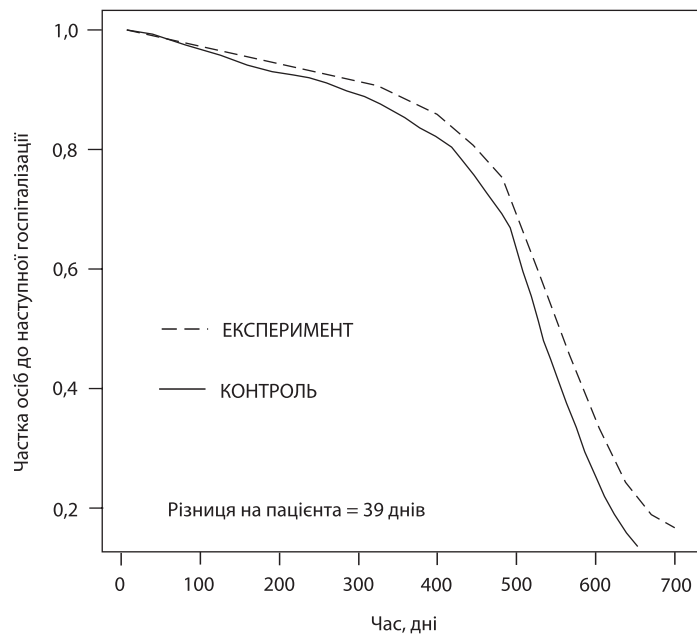


Рис. 2. Динаміка частки осіб до наступної госпіталізації в розрізі когорт, модель гетерогенної дисперсії

диться в межах 95% інтервалу $[-9,397; 8,525]$ і близько до його центру. Широкий і досить симетричний відносно 0 діапазон довірчого 95% інтервалу став безсумнівним доказом надлишковості ефекту і його малої інформативності. Отже, оцінка ефекту програми була незміщеною і за відсутності правильного ефекту.

Із внесених у модель індивідуальних характеристик пацієнтів гранично достовірний ефект на ТПМГ мали лише кількість звернень до гастроентеролога після виписки зі стаціонару (медіана ефекту складала 0,010 з 95% інтервалом довіри від -0,291 до 0,303) та діагноз з медіанним значенням ефекту 0,431 з 95% інтервалом від -0,033 до 0,865. Тобто регулярні звернення до спеціаліста обумовлювали більш вчасну й обґрунтовану госпіталізацію пацієнта. Також регулярність контакту є прокси до комплайенсу, а отже, уваги пацієнта до свого здоров'я і можливостей (наприклад, часу) до його збереження. Найбільш тяжкий діагноз «виразка шлунка» порівняно з менш тяжкими збільшував ризик повторної госпіталізації.

За моделлю побудовано дві криві доживання, які показують динаміку частки осіб до наступної госпіталізації в експериментальній і контрольній когортах. Із рис. 2 видно чітко розмежування двох кривих зі збіль-

шеною виживаністю експериментальної когорти. Інтегральна різниця на одного пацієнта зменшилась на 10 днів порівняно з такою за базовою моделлю і склала 39 днів. Це та додаткова кількість днів ТПМГ до наступної госпіталізації, яку забезпечує призначення ПР. Тобто ефект програми реабілітації очевидний.

Висновки

1. Медична реабілітація внаслідок виразкової хвороби має проводитися комплексно з урахуванням головних патогенетичних чинників і з використанням сучасних підходів до надання медичної допомоги цій категорії пацієнтів.

2. Низька ефективність реабілітації при ерозивно-виразкових ушкодженнях обумовлена, на наш погляд, низьким охопленням програми реабілітації (не більше 20%) та низьким комплайенсом пацієнтів. Саме тому програми реабілітації доцільно розпочинати ще на госпітальному етапі.

3. Проведене нами експериментальне дослідження підтверджує достовірне зниження ризику наступної госпіталізації внаслідок призначення програми реабілітації у середньому на 23%.

4. Додаткова кількість днів терміну періодів між госпіталізаціями до наступної госпіталізації, яку забезпечує призначення програми реабілітації, склала 39 днів.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Алебастру А. П. Возможности альтернативной немедикаментозной терапии язвенной болезни желудка / А. П. Алебастру, М. А. Бутов // Клінічна медицина. – 2005. – № 1. – С. 32-36.
2. Передерий В. Г. Как вылечить ХГ, ЯБ и предупредить рак желудка / В. Г. Передерий, В. В. Чернявский. – Луганск: ОАО «ЛОТ», 2005. – 308 с.
3. Петров В. П. Эффективность консервативного и хирургического лечения больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / В. П. Петров, В. В. Осипов // Российский журнал гастроэнтер, гепатолог. и колопрокт. – 2003. – № 5. – С. 14-18.
4. Наказ МОЗ України від 13.06.2005 р. № 271 Протоколи надання медичної допомоги за спеціальністю: «Гастроентерологія» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050613_271.html
5. Ткач С. М. Современные подходы к лечению язвенной болезни / С. М. Ткач, А. П. Николаева // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2008. – № 2/1. – С. 5-7.
6. Ткач С. М. Современные подходы к лечению язвенной болезни / С. М. Ткач // Терапія. – 2006. – № 4. – С. 56-59.
7. Aitkin M. The fitting of exponential, Weibull and extreme value distributions to complex censored survival data using GLIM / M. Aitkin, D. Clayton // Applied Statistics – 1980. – № 29. – P. 156-63.
8. Duchateau L. The Frailty Model / L. Duchateau, P. Janssen. – New York: Springer, 2008. – 543 p.
9. Orbe J. Alternative approaches to study lifetime data under different scenarios: From the PH to the modified semiparametric AFT model / J. Orbe, V. Nunez-Anton // Computational Statistics & Data Analysis. – 2006. – № 50. – P. 1565–82.
10. Rosenbaum P. R. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects / P. R. Rosenbaum, D. B. Rubin // Biometrika – 1983. – № 70. – P. 41-55.
11. Therneau T. M. Penalized survival models and frailty / T. M. Therneau, P. M. Grambsch, V. S. Pankratz // Journal of Computational and Graphical Statistics. – 2003. – № 12. – P. 156–175.
12. Wooldridge J. M. Estimating average partial effects under conditional moment independence assumptions / J. M. Wooldridge / The Institute for fiscal studies, Department of economics, ucl cemmap working paper cwp03/04. – London, 2004. – 38 p.

REFERENCES

1. Alebastru AP, Butov MA. Possibilities of alternative non-medicine therapy of gastric ulcer. Clinical Medicine. 2005; (1): 32 – 36.
2. Perederiy VG, Chernyavsky VV. How to treat gastric ulcer and prevent gastric cancer. Monograph. Lugansk, OAO LOT. 2005. 308 p.
3. Petrov VP, Osipov VV. The efficacy of conservative and surgical treatment of patients with duodenum ulcer. Russian Journal of gastroenterology. 2003; (5): 14–18.
4. Protocols to administer treatment by specialty: «gastroenterology». Directive of PH Ministry of Ukraine № 271 dated 13.06.2005. 154 p.
5. Tkach SM, Nicolayeva AP. Modern approaches to ulcer disease treatment. First aid and urgent conditions in physician's practice. 2008; (2/1): 5–7.
6. Tkach SM, Nicolayeva AP. Modern approaches to ulcer disease treatment. Therapy. 2006; (4): 56-59.
7. Aitkin M, Clayton D. The fitting of exponential, Weibull and extreme value distributions to complex censored survival data using GLIM. Applied Statistics. 1980; (29): 156–63.
8. Duchateau L, Janssen P. The Frailty Model. Monograph. Springer, New York. 2008. 543 p.
9. Orbe J, Nunez-Anton V. Alternative approaches to study lifetime data under different scenarios: From the PH to the modified semiparametric AFT model. Computational Statistics & Data Analysis. 2006; (50): 1565–82.
10. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. Biometrika. 1983; (70); 41-55.
11. Therneau TM, Grambsch PM, Pankratz VS. Penalized survival models and frailty. Journal

of Computational and Graphical Statistics. 2003; (12); 156–175.

12. Wooldridge JM. Estimating average partial effects under conditional moment indepen-

dence assumptions. The Institute for fiscal studies, Department of economics, ucl cemap working paper cwp03/04. London, 2004; 38 p.

УДК (616.33+616.342) – 002 -036.82

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПО ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПЕРИОДА ДО СЛЕДУЮЩЕЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

А. Н. Очередыко, Н. Н. Кизлова

Когортным дизайном обследовано 400 пациентов с язвенно-эрозивными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки. Рандомизировано осуществлялось назначение программы реабилитации 220 больным с первым эпизодом госпитализации в жизни и последующим четырехлетним мониторингом. 180 пациентов (без назначения программы) включены в контрольную когорту. Основным результативным признаком была длительность периода до следующей госпитализации в дневной гастроэнтерологический стационар г. Винницы. Сокращение длительности периода до следующей госпитализации расценивалось как показатель эффективности программы реабилитации. Данные проанализированы с помощью фрейлти-модели выживания. Проведенное нами экспериментальное исследование подтверждает достоверное снижение риска следующей госпитализации в результате назначения программы реабилитации в среднем на 23 %. Программа реабилитации обеспечила 39 дополнительных дней периода до следующей госпитализации.

Ключевые слова: эрозивно-язвенные поражения; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, программа реабилитации, дневной стационар.

UDC (616.33+616.342) – 002 -036.82

EFFICACY ASSESSMENT OF REHABILITATION PROGRAM TO PATIENTS WITH DUODENUM AND GASTRIC ULCERS BY PERIOD TO RECURRENT HOSPITALISATION

O. M. Ocheredko, N. M. Kizlova

400 patients with duodenum and gastric ulcers were traced by cohort design. Experimental rehabilitation program was administered to 220 patients with incident episode of hospitalization followed by 4 years monitoring. 180 patients without program administration constituted control cohort. Response has been measured by period to recurrent hospitalization. Reduction in length of the period bore witness to efficacy of the program. Data were analyzed by frailty semiparametric survival model. Study supports the significant 23 % in average reduction to risk of recurrent hospitalization due to program administration. Rehabilitation program safeguarded 39 additional days to length of recurrent hospitalization.

Key words: gastric and duodenal ulcer, rehabilitation program, gastroenterological day care department.