

МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ В ДИАГНОСТИКЕ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

А. С. Петриков¹, Я. Н. Шойхет¹, В. И. Белых¹, С. В. Дронов²

¹ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России
(г. Барнаул)

²ФГБОУ ВПО «Алтайский государственный университет» (г. Барнаул)

Изучены показатели периферической крови у 106-ти пациентов основной группы (59 мужчины и 47 женщин) с документально подтвержденной и верифицированной тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) и у 110-ти практически здоровых лиц, составивших группу контроля (57 мужчин и 53 женщины). Исследованы показатели развернутого анализа крови — количество лейкоцитов и тромбоцитов, значения гемоглобина и гематокрита, количество эритроцитов и СОЭ. Из показателей системы гемостаза исследованы активированное парциальное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, Д-димер, растворимый фибрин, антитромбин-III, нарушения в системе протеина С, волчаночный антикоагулянт, агрегация тромбоцитов на индукторы АДФ, адреналин и коллаген, фактор Виллебранда, VIII коагуляционный фактор, XIIa-зависимый фибринолиз. Из белков периферической крови исследованы содержание гомоцистеина и С-реактивного белка, эндотелина-1, общего белка, альбумина, α_1 -, α_2 -, β - и γ -глобулина. На основе корреляционного анализа установлены 14 основных статистически значимых факторов риска, играющих роль в развитии венозного тромбоза и легочной эмболии. Применение дисперсионного анализа для оценки факторов риска при венозном тромбозе и легочной эмболии не только показало полное совпадение основных установленных 14-ти показателей крови, но и позволило установить 7 дополнительных факторов риска в развитии ТЭЛА. Прогностические функции, построенные при помощи дискриминантного анализа на основе различных комбинаций факторов риска при развитии венозного тромбоза и ТЭЛА, продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность, что позволяет рекомендовать методику для внедрения в практическую деятельность для диагностики венозного тромбоза и ТЭЛА.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), многофакторный анализ, диагностика.

Петриков Алексей Сергеевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии с курсом хирургии ФПК и ППС им. проф. И. И. Неймарка ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (3852) 36-61-65, e-mail: petricov_alex@mail.ru

Шойхет Яков Нахманович — член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсом хирургии ФПК и

ППС им. проф. И. И. Неймарка ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (3852) 68-50-23, e-mail: starok100@mail.ru

Белых Владимир Иванович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. З. С. Баркагана ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (3852) 40-58-52, e-mail: vib54@rambler.ru

Дронов Сергей Вадимович — кандидат физико-математических наук, доцент кафедры математического анализа ФГБОУ ВПО «Алтайский государственный университет», рабочий телефон: 8 (3852) 36-70-10, e-mail: dsv@math.asu.ru

Введение. Несмотря на постоянное совершенствование диагностических мероприятий по диагностике и лечению тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у населения, значимые успехи в консервативном и хирургическом лечении, эта проблема продолжает оставаться актуальной. ТЭЛА — относительно распространённая патология (примерно 1 случай на тысячу населения в год) [1]. Непосредственная угроза для жизни связана не с тромботическим поражением венозного русла, а с развитием ТЭЛА. Фатальная ТЭЛА занимает третье место в структуре причин внезапной смерти [2]. Ежегодно легочную эмболию регистрируют с частотой 35–40 на 100 000 населения [3], а в пожилом и старческом возрасте частота ТЭЛА уже составляет более 500 на 100 000 человек (у лиц старше 80 лет) [4].

Источником тромбов при ТЭЛА чаще служат вены нижних конечностей и вены таза, намного реже — вены верхних конечностей и правые отделы сердца [5]. В основе заболевания лежит тромбообразование, которому способствуют три фактора (триада Вирхова): изменение состава и свойств крови, патология кровеносных сосудов, нарушение тока крови [6]. В последующем эти основополагающие представления были существенно конкретизированы и дополнены. Были уточнены основные факторы тромбогенного риска и механизмы формирования так называемых тромбофилических состояний, т.е. тех наследственных (генетически обусловленных) или приобретенных сдвигов в гемореологии и системе гемостаза, которые создают высокий риск развития венозных тромбозов и тромбоэмболий, в том числе у лиц сравнительно молодого возраста [7–11]. В патогенезе развития венозных тромбозов и ТЭЛА важную роль играют снижение скорости кровотока и гиперкоагуляция, эндотелиальная дисфункция (ЭД), а также активация процессов воспаления, сопровождающиеся повышением маркеров повреждения эндотелия, провоспалительных медиаторов, активацией маркеров свертывающей системы гемостаза, угнетением антикоагулянтной защиты и фибринолиза [3, 12–14].

В клинической практике сдвиги в различных показателях периферической крови, возникающие при венозных тромбозах, носят часто противоречивый характер, изменение показателей крови в похожих клинических ситуациях может быть разнонаправленным и существенно отличаться у двух пациентов с верифицированным диагнозом ТЭЛА [5]. Данное обстоятельство связано с многофакторным влиянием различных маркеров и показателей крови на свертывающую и противосвертывающую систему крови. Это существенно затрудняет понимание врачом значимых и ключевых изменений в показателях крови при развитии венозных тромбозов и ТЭЛА, а также может служить в некоторых клинических ситуациях причиной диагностических ошибок и соответственно неправильной тактике ведения и лечения больных. Многие из существующих

инструментальных методов диагностики ТЭЛА неспецифичны и довольно часто показывают отрицательный результат при наличии заболевания. Попытки выделить единичные маркеры периферической крови, которые с высокой долей вероятности могли помочь в установлении диагноза ТЭЛА, не приводят к ожидаемому результату [15, 16].

Изменения показателей системы гемостаза и периферической крови, маркеров воспаления и ЭД у больных с венозным тромбозом и ТЭЛА в остром периоде, а также их сочетаний является особенно важными для понимания роли этих факторов в развитии тромбоза и эмболии легочной артерии, что требует комплексного изучения данных изменений и внедрение знаний в практическую деятельность врачей. Рассматриваемая проблема имеет большое значение для медицины, так как ее решение дает возможность прогнозировать и своевременно предупредить возникновение и развитие венозного тромбоза и ТЭЛА у человека. Несмотря на достаточно большое количество работ, посвященных проблеме диагностики венозных тромбозов и ТЭЛА, сегодня отсутствует комплексный подход к клинико-гемостазиологическим и иммунологическим исследованиям [17, 18].

Многофакторный анализ показателей системы гемостаза, маркеров ЭД и показателей системного воспаления, белков крови и их фракций у больных с ТЭЛА позволит выявить комплекс ведущих факторов и маркеров, приводящих к состоянию тромботической готовности и участвующих в реализации развития венозного тромбоза с формированием легочной эмболии. Полученные сведения позволят своевременно установить диагноз, назначить комплекс лечебных и профилактических мероприятий, провести медикаментозную коррекцию выявленных нарушений и предупредить развитие рецидива данного заболевания, а также оценить адекватность проводимого лечения. Все вышеуказанное явилось предпосылкой для нашего исследования.

Цель исследования: определить на основе многофакторного анализа значимые лабораторные маркеры и их ассоциации, влияющие на риск развития ТЭЛА, а также изучить степень влияния показателей системы гемостаза и периферической крови на риск развития ТЭЛА и их статистическую значимость с применением различных математических методик.

Задачи исследования

1. Путем анализа статистики наблюдений в основной группе и группе контроля выявить показатели крови, влияние которых следует признать статистически значимым в повышении риска развития венозного тромбоза и ТЭЛА.
2. Предложить практическую методику на основе дискриминантного анализа с учетом диагностического тестирования для принятия решения об отнесении пациента к группе риска по развитию венозного тромбоза и ТЭЛА.

Материалы и методы. В исследование случай-контроль были включены 106 пациентов с ТЭЛА (основная группа) и 110 здоровых людей (группа контроля). В основной группе у всех больных тромбоз вен нижних конечностей и ТЭЛА были документально верифицированы при помощи дуплексного сканирования в В-режиме, ЭХО-кардиографии, спиральной компьютерной томографии (ангиопульмонографии). Все показатели периферической крови в основной группе забирались в остром периоде на 2–5-е сутки от момента развития венозного тромбоза и легочной эмболии. В основной группе было 47 женщин и 59 мужчин. Больные включались в исследование последовательно, по мере поступления в хирургический стационар. Критериями включения больных в исследование были наличие однократного или рецидивирующего тромбоза вен нижних

конечностей и ТЭЛА, документально подтвержденных, возраст старше 20 и менее 70 лет. Критериями исключения из исследования были скелетная травма и переломы, длительная иммобилизация, онкологические заболевания и оперативные вмешательства, на фоне которых развился венозный тромбоз и ТЭЛА. Средний возраст больных основной группы составил 41,2 года ($\sigma = 11,3$), мужчин — 41,5 года ($\sigma = 12,4$), женщин — 40,9 года ($\sigma = 10,0$).

Для сравнения была последовательно сформирована группа контроля из 110-ти практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 65 лет. Среди них было 57 мужчин и 53 женщины. Средний возраст лиц в группе контроля составил 37,5 года ($\sigma = 11,5$), мужчин — 38,1 года ($\sigma = 11,5$), женщин — 36,8 года ($\sigma = 10,2$). Критериями исключения из группы контроля были отсутствие острого воспалительного заболевания, венозного и артериального тромбоза, инсульта и инфаркта, скелетной травмы и переломов, длительной иммобилизации, онкологических заболеваний и оперативных вмешательств.

В обеих группах были исследованы показатели периферической крови. Среди них были исследованы показатели развернутого анализа крови: количество лейкоцитов и тромбоцитов, значения гемоглобина и гематокрита, количество эритроцитов и СОЭ. Из показателей системы гемостаза были изучены активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое и тромбиновое время (ПТВ и ТВ), фибриноген, Д-димер, растворимый фибрин (РФМК), антитромбин-III, нарушения в системе протеина С, волчаночный антикоагулянт, агрегация тромбоцитов на индукторы АДФ, адреналин и коллаген, фактор Виллебранда, VIII коагуляционный фактор, XIIa-зависимый фибринолиз. Из белков периферической крови исследованы содержание гомоцистеина и С-реактивного белка, эндотелина-1, общего белка, альбумина, α_1 -, α_2 -, β - и γ -глобулина.

В дальнейшем из основной группы и группы контроля методом случайного отбора были выделены 35 пациентов с ТЭЛА и 30 здоровых пациентов из группы контроля для изучения 30-ти показателей периферической крови с помощью многофакторного анализа с применением различных математических методик. Решено ограничиться таким количеством пациентов, поскольку известно, что статистические методы, как правило, дают высоконадежные результаты при количестве наблюдений, начиная с 25-ти [19]. Результаты исследований обрабатывались при помощи современных методов медико-биологической статистики с использованием статистических пакетов Statistica 6,0 и SPSS 17 [20, 21].

Сначала на основе расчета коэффициента корреляции[®] Пирсона изучалась значимость показателей крови на риск развития венозного тромбоза и ТЭЛА. Для этого в число исследуемых показателей был введен искусственный признак наличия заболевания (ТЭЛА) и рассчитаны коэффициенты корреляции каждого из показателей с этим признаком. Влияние признака на наличие заболевания признавалось значимым, если величина этого коэффициента оказывалась большей, чем 0,3 по абсолютной величине. Затем применялась методика дисперсионного анализа (ANOVA). Рассчитывалась величина критерия Фишера-Снедекора, характеризующая изменчивость средней величины каждого из показателей в основной группе по отношению к группе контроля. Чем большей оказывалась величина критерия, тем более значимым признавался соответствующий показатель. При величине критерия меньшей чем 3,88 (критическое значение, соответствующее $p < 0,05$), показатель признавался незначимым.

Для принятия решения об отнесении вновь поступающего пациента к группе риска по развитию венозного тромбоза и легочной эмболии был использован аппарат

дискриминантного анализа. Были построены 6 прогностических функций: по полному набору показателей крови (f1), по группе значимых показателей крови, установленных с помощью дисперсионного анализа (f2); по группе показателей крови, значимость которых была установлена в обоих применявшихся способах многофакторного расчета (f3); по группе значимых показателей, обладающих наибольшей прогностической силой по результатам первичного дискриминантного анализа (f4); по группе основных показателей системы гемостаза (f5) и по группе показателей системы гемостаза со статистически значимыми изменениями при развитии ТЭЛА (f6). Поскольку величины коэффициентов прогностической функции имеют оценку степени прогностической силы соответствующего показателя на общем фоне ряда всех изучаемых показателей, по виду первой из построенных функций выделяли наиболее значимые для прогноза показатели. Значимость показателя определялась по величине стандартизованных коэффициентов этой функции. Если абсолютная величина такого коэффициента при исследуемом показателе оказывалась меньше чем 0,3, то показатель признавался незначимым.

При тестировании пациентов основной группы и группы контроля применялась та или иная прогностическая функция, затем выбирался соответствующий столбец из табл. 3 с коэффициентами и константой, определялись численные значения всех показателей, входящих в выбранную прогностическую функцию, для обследуемого пациента по следующей формуле:

$$f = \sum_{i=1}^p a_i x_i + C,$$

где p — число входящих в используемую прогностическую функцию показателей, x_i — значение i -го по порядку показателя, a_i — коэффициент, при этом показателе из соответствующего столбца таблицы 3, C — значение константы.

Для получения рекомендации по отнесению тестируемого лица к соответствующей группе риска (есть заболевание или нет) значения каждого i -го показателя конкретного пациента умножались на коэффициент a_i из соответствующей таблицы, а полученные значения суммировались. Затем к полученному результату добавлялась константа. Если значение в результате тестирования было положительным, и у больного пациента подтверждался диагноз венозного тромбоза и ТЭЛА, то результат признавался истинно положительным (a), иначе он признался ложноотрицательным ©; если значение при тестировании было отрицательным, и у здорового человека диагноз венозного тромбоза и ТЭЛА не подтверждался, то полученный результат признавался истинно отрицательным (b), иначе он признавался ложноположительным (d).

Для оценки диагностических значений полученных результатов коэффициентов прогностических функций (f) были использованы следующие тесты: диагностическая чувствительность (Se), диагностическая специфичность (Sp), прогностическая ценность положительного результата (PPV), прогностическая ценность отрицательного результата (NPV), точность теста (диагностическая эффективность теста) (De). Распределение больных основной группы и лиц здоровой группы осуществлялось на основании дискриминантного анализа. Расчеты проводились по стандартным формулам [22, 23]. Se определялась как доля больных с положительным результатом теста среди больных с подтвержденным диагнозом венозного тромбоза и ТЭЛА — $a/(a + c) \times 100 \%$, Sp — как доля здоровых лиц с отрицательным результатом теста среди здоровых лиц группы контроля — $d/(b + d) \times 100 \%$. PPV определялась как вероятность венозного тромбоза

и ТЭЛА при положительном результате теста — $a/(a + b) \times 100 \%$, а NPV — как вероятность отсутствия венозного тромбоза и ТЭЛА при отрицательном результате теста — $d/(c + d) \times 100 \%$. De рассчитывалась как доля правильных результатов теста ($a + b$) в общем количестве полученных результатов — $(a + b)/(a + b + c + d) \times 100 \%$.

Результаты. По результатам сравнительного анализа средних значений показателей периферической крови в анализируемых группах установлено, что у пациентов основной группы статистически значимо был выше гематокрит (табл. 1). Повышение С-реактивного белка и фибриногена в сыворотке крови, а также количества лейкоцитов и СОЭ свидетельствует о развитии системного воспалительного ответа при венозных тромбозах и ТЭЛА. Анализ белковых фракций крови у больных с легочной эмболией показал наличие гипоальбуминемии, характерной также при развитии воспаления. У больных в основной группе отмечалось развитие диспротеинемии, сопровождающейся статистически значимым повышением α_2 - и β -глобулинов при нормальных значениях α_1 - и β -глобулинов. Наличие гипергомоцистеинемии у больных с ТЭЛА свидетельствует о развитии ЭД, проявляющейся повышенным содержанием в крови эндотелина-1 и фактора Виллебранда (табл. 1).

Изучение средних значений основных показателей системы гемостаза в анализируемых группах показало, что при венозных тромбозах и ТЭЛА отмечалось статистически значимое повышение уровня фибриногена, растворимого фибрина и Д-димера. Также отмечалось повышение активности коагуляционного фактора VIII и фактора Виллебранда, волчаночного антикоагулянта, участвующих в коагуляционном каскаде свертывающей системы гемостаза. У больных основной группы отмечалось статистически значимое снижение АПТВ. Также было выявлено статистически значимое увеличение ТВ. Важным явился тот факт, что при развитии венозного тромбоза и ТЭЛА статистически значимо были ниже средние значения в системе протеина С, по сравнению с группой контроля. Также у больных основной группы отмечалось угнетение системы фибринолиза, проявляющееся удлинением времени XIIa-зависимого фибринолиза. Исследование агрегационной функции тромбоцитов выявило у больных основной группы статистически значимое снижение агрегации тромбоцитов на АДФ и адреналин индукторы (табл. 1). Таким образом, в значениях показателей периферической крови у больных с ТЭЛА отмечаются разнонаправленные сдвиги.

Таблица 1

Результаты исследований показателей периферической крови в основной группе и группе контроля

Методы исследования	Основная группа		Группа контроля		p
	X	m	X	m	
Гомоцистеин, мкмоль/л	15,5↑	1,2	9,9	0,47	< 0,001
С-реактивный белок, мг/мл	5,7↑	0,42	2,5	0,12	< 0,001
Эндотелин –1, фмоль/мл	0,51↑	0,02	0,26	0,01	< 0,001
Общий белок, г/л	74,6	1,35	75,8	0,43	> 0,05
Альбумины, г/л	57,7↓	0,91	60,0	0,34	< 0,001
α_1 , г/л	4,4	0,23	4,4	0,08	> 0,05
α_2 , г/л	8,8↑	0,38	7,6	0,11	< 0,001

β, г/л	11,7↑	0,40	11,2	0,16	< 0,05
ġ, г/л	17,4	0,60	16,9	0,22	> 0,05
АПТВ, с	34,5↓	1,5	38,7	0,3	< 0,001
Протромбиновое время, с	14,6	0,6	14,3	0,1	> 0,05
Тромбиновое время, с	17,0↑	1,3	15,0	0,1	< 0,01
Фибриноген, г/л	3,9↑	0,3	2,9	0,1	< 0,001
Растворимый фибрин, мг%	8,6↑	1,2	3,0	0,1	< 0,001
Д-димер, мг/мл	1170,5↑	64,0	100,8	8,7	< 0,001
АТ-III, %	96,9	3,6	99,9	1,2	> 0,05
Нарушения в системе протеина С, НО	0,83↓	0,05	1,10	0,02	< 0,001
Агрегация тромбоцитов с АДФ (1×10 ⁻⁵), %	57,3↓	3,7	67,4	1,6	< 0,001
Агрегация тромбоцитов с адреналином (10мкг/мл), %	48,1↓	4,4	71,0	3,7	< 0,001
Агрегация тромбоцитов с коллагеном (20 мг/мл), %	63,5	2,9	66,5	1,7	> 0,05
Волчаночный антикоагулянт	0,95↑	0,08	0,86	0,02	< 0,05
Фактор Виллебранда, %	116,5↑	6,9	102,9	2,5	< 0,001
Фактор VIII, %	125,4↑	9,1	85,0	3,5	< 0,001
ХПа-зависимый фибринолиз, мин	20,3↑	3,2	7,3	0,6	< 0,001
Тромбоциты, × 10 ^{*9} /л	229,3	18,6	232,1	3,7	> 0,05
Лейкоциты, × 10 ^{*9} /л	8,13↑	0,76	6,6	0,13	< 0,001
Гемоглобин, г/л	134,3	6,5	139,4	1,0	> 0,05
Эритроциты, × 10 ^{*12} /л	4,6	0,14	4,5	0,04	> 0,05
Гематокрит, %	41,2↑	1,24	38,8	0,45	< 0,001
СОЭ, мм/ч	17,7↑	2,62	9,9	0,44	< 0,001

Примечание: ↑ — показатель статистически значимо повышен, ↓ — показатель статистически значимо понижен

Понимание роли и значимости факторов как в отдельности, так и в целом, оценка их прогностического влияния на риск развития венозного тромбоза и легочной эмболии является важным аспектом в диагностике заболевания. На основе расчета коэффициента корреляции Пирсона[®] было установлено, что линейную зависимость и статистически значимое влияние на риск развития венозного тромбоза и ТЭЛА из 30-ти показателей периферической крови оказывается только 14 факторов, расположенных в порядке убывания по их значимости на риск развития венозного тромбоза и легочной эмболии (табл. 2).

Таблица 2

Многофакторный анализ показателей крови в основной группе и группе контроля

Показатели крови	№	Коэффициент корреляции Пирсона [®]		ANOVA: величина критерия Фишера-Снедекора (F)	
Эндотелин-1, фмоль/мл	1	0,8408	+	152,052	+
Протромбиновое время, с	2	0,6166	+	38,662	+
ХП-а зависимый фибринолиз, мин	3	0,6002	+	35,470	+
Агрегация тромбоцитов с адреналином (10 мкг/мл), %	4	—0,5632	+	29,264	+
Растворимый фибрин, мг%	5	0,5475	+	26,978	+
Фактор Виллебранда, %	6	0,5327	+	24,960	+
Фибриноген, г/л	7	0,5301	+	24,617	+
Агрегация тромбоцитов с АДФ (1×10^{-5}), %	8	—0,5277	+	24,317	+
Д-димер, мг/мл	9	0,5111	+	22,282	+
Гомоцистеин, мкмоль/л	10	0,4824	+	19,111	+
АПТВ, с	11	0,4177	+	13,319	+
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	12	0,4082	+	12,593	+
Агрегация тромбоцитов с коллагеном (20 мг/мл), %	13	—0,4022	+	12,157	+
Альбумины, г/л	14	—0,3735	+	10,214	+
α_2 -глобулин, г/л	15	0,2940	—	5,961	+
Фактор VIII, %	16	0,2930	—	5,917	+
β -глобулин, г/л	17	0,2871	—	5,659	+
С-реактивный белок, мг/мл	18	0,2849	—	5,567	+
Тромбиновое время, с	19	—0,2823	—	5,457	+
СОЭ, мм/ч	20	0,2796	—	5,344	+
Нарушения в системе протеина С, NO	21	—0,2703	—	4,968	+
β -глобулин, г/л	22	0,2124	—	2,978	—
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	23	0,1939	—	2,463	—
Гематокрит, %	24	0,1779	—	2,061	—
Волчаночный антикоагулянт	25	0,1473	—	1,396	—
Антитромбин III, %	26	0,0479	—	0,145	—
α_1 -глобулин, г/л	27	—0,0299	—	0,0562	—
Общий белок, г/л	28	0,02768	—	0,048	—
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	29	0,0195	—	0,024	—
Гемоглобин, г/л	30	—0,0041	—	0,001	—

Примечание: (+) — оказывает значимое влияние на риск развития венозного тромбоза и ТЭЛА, (—) — не оказывает значимого влияния на риск развития венозного тромбоза и ТЭЛА

Эти показатели, влияющие на риск развития венозного тромбоза и легочной эмболии, являются основными факторами. На основе дисперсионного анализа по всем изученным показателям 14 основных факторов, установленных при корреляционном анализе, были полностью подтверждены. Однако применение второй методики установило еще 7 дополнительных факторов, влияющих на риск развития венозного тромбоза и легочной эмболии. Среди них такие, как С-реактивный белок, ТВ, нарушения в системе протеина С, VIII коагуляционный фактор, скорость оседания эритроцитов, α_2 - и β -глобулин (табл. 2).

Эти дополнительные факторы оказывают нелинейное влияние на риск развития венозного тромбоза и легочной эмболии, при этом их значимую роль при помощи более простого корреляционного анализа установить нельзя. Установленный факт свидетельствует о сложных взаимосвязях между различными показателями крови, а также многофакторностью патогенеза развития венозного тромбоза, сопровождающегося развитием легочной эмболии.

Таким образом, в диагностике венозного тромбоза и ТЭЛА у пациентов целесообразно проводить лабораторное исследование сначала представленных 14-ти основных значимых факторов риска, а в противоречивых и сложных случаях провести тестирование еще на 7 дополнительных факторов. Это обстоятельство учитывалось при построении прогностических функций.

На основе дискриминантного анализа были построены 6 канонических прогностических функций по набору факторов риска развития венозного тромбоза и ТЭЛА с расчетом константы и коэффициента для каждой прогностической функции (табл. 3). В построении первой функции участвовало 30 показателей периферической крови, второй — 21 показатель, третьей — 14 показателей, четвертой — 19 показателей, пятой и шестой — 16 и 12 показателей соответственно. По установленным прогностическим функциям для каждого набора показателей крови было проведено тестирование показателей у пациентов основной группы и группы контроля, а также проанализированы диагностические характеристики тестирования.

Таблица 3

Коэффициенты канонических прогностических функции (f) при вариантах выбора показателей периферической крови у больных основной группы и группы контроля

Показатели крови	Коэффициенты канонической прогностической функции					
	f 1 (ai)	f 2 (ai)	f 3 (ai)	f 4 (ai)	f 5 (ai)	f 6 (ai)
n	30	21	14	9	16	12
Гомоцистеин	0,0808	— 0,0596	— 0,0676	— 0,0080	—	—
С-реактивный белок	0,0293	— 0,0398	—	—	—	—
Эндотелин-1	—10,522	10,709	11,341	11,844	—	—
АПТВ	—0,0485	0,0429	0,0554	—	0,0377	0,0452

ПТВ	—0,3083	0,2390	0,2176	0,2675	0,2966	-0,0979
ТВ	—0,0135	0,0011	—	—	— 0,1279	—
Фибриноген	—0,3528	0,3275	0,3967	0,2144	0,1904	0,2867
Растворимый фибрин	— 0,00006	0,0071	— 0,0258	—	0,0040	— 0,0290
Антитромбин-III	—0,0029	—	—	—	0,0162	—
Нарушения в системе протеина С	—0,9147	1,1635	—	—	0,9152	0,1508
Тромбоциты	0,0023	—	—	—	— 0,0029	—
Агрегация тромбоцитов с АДФ (1×10^{-5})	0,0163	-0,0214	-0,0213	—	— 0,0403	-0,0347
Агрегация тромбоцитов с адреналином (10 мкг/мл)	0,0154	-0,0016	-0,0010	—	— 0,0435	— 0,0402
Агрегация тромбоцитов с коллагеном (20 мг/мл)	—0,0221	0,0046	0,0129	—	0,0180	—
Д-димер	—0,0005	0,0005	0,0004	0,0005	0,0005	0,0005
Фактор Виллебранда	—0,0025	0,0040	0,0031	—	0,0121	0,0167
Волчаночный антикоагулянт	0,3036	—	—	—	— 1,1834	— 0,7786
Фактор VIII	—0,0034	0,0026	—	—	0,0038	0,0046
XIIa-зависимый фибринолиз	—0,0286	0,0256	0,0164	—	0,0203	0,0277
Лейкоциты	0,0522	-0,0519	-0,0740	—	—	—
Гемоглобин	—0,0116	—	—	—	—	—
Эритроциты	—0,1168	—	—	—	—	—
Гематокрит	0,0023	—	—	—	—	—
СОЭ	—0,0047	— 0,0057	—	—	—	—
Общий белок	—0,0205	—	—	—	—	—
Альбумины	0,2999	— 0,0963	— 0,0597	— 0,1738	—	—
α_1 -глобулин	0,6052	—	—	— 0,2660	—	—
α_2 -глобулин	0,2710	— 0,1089	—	— 0,1473	—	—
β -глобулин	0,1193	—	—	—	—	—
γ -глобулин	0,2697	— 0,0317	—	— 0,1515	—	—
Constant	—14,23	—2,63	—5,52	6,98	—2,41	1,75

Примечание: f1 — все показатели периферической крови (n = 30); f2 — значимые показатели крови, установленные с помощью дисперсионного анализа (n = 21); f3 — значимые показатели крови, установленные при двух способах расчета (n = 14); f4 — значимые показатели крови, обладающие наибольшей прогностической силой

по результатам дискриминантного анализа ($n = 9$); f_5 — основные показатели системы гемостаза ($n = 16$); f_6 — показатели системы гемостаза со статистически значимыми изменениями при развитии ТЭЛА ($n = 12$)

Анализ результатов тестирования анализируемых групп по данным прогностической функции f_1 на основе всех показателей периферической крови показал самую высокую чувствительность (96,2 %) и специфичность (94,5 %) метода (табл. 4). При этом прогностическая ценность положительного результата составила 94,4 % (вероятность наличия венозного тромбоза и ТЭЛА у человека с положительным результатом теста), а прогностическая ценность отрицательного результата — 96,3 % (вероятность отсутствия венозного тромбоза и ТЭЛА у человека с отрицательным результатом теста). Диагностическая эффективность теста составила 95,4 %. Изучение результатов диагностических тестов на основе данных прогностических функций f_2 и f_3 , установленных при помощи двух математических методик, установило чувствительность тестирования на уровне 91,5–90,6 %, а специфичность — 91,8–90,9 %. При этом отмечалась высокая прогностическая ценность как положительного (91,5–90,6 %), так и отрицательного результатов (91,8–90,9 %). Диагностическая эффективность тестов составила 91,7–90,7 % (табл. 4).

Таблица 4

Оценка прогностической ценности и диагностических тестов для канонических прогностических функции (f) на основе различных сочетаний показателей периферической крови у больных основной группы и группы контроля

Показатели	Коэффициенты канонической прогностической функции					
	$f_1 (a_i)$	$f_2 (a_i)$	$f_3 (a_i)$	$f_4 (a_i)$	$f_5 (a_i)$	$f_6 (a_i)$
Диагностическая чувствительность, %	96,2	91,5	90,6	92,5	84,9	85,8
Диагностическая специфичность, %	94,5	91,8	90,9	91,8	86,4	87,3
Прогностическая ценность положительного результата, %	94,4	91,5	90,6	91,6	85,7	86,7
Прогностическая ценность отрицательного результата, %	96,3	91,8	90,9	92,7	85,4	86,5
Диагностическая эффективность теста, %	95,4	91,7	90,7	92,1	85,6	86,6

Анализ результатов тестирования анализируемых групп по данным прогностической функции f_4 на основе показателей крови, обладающих наибольшей прогностической силой, также показал высокую чувствительность (92,5 %) и специфичность (91,8 %) метода. При этом прогностическая ценность положительного результата составила 91,6 %, а прогностическая ценность отрицательного результата — 92,7 %. Диагностическая эффективность теста составила 92,1 %.

Изучение результатов диагностических тестов по данным прогностических функций f_5 и f_6 на основе показателей системы гемостаза установило чувствительность тестирования на уровне 85,8–84,9 %, а специфичность — 87,3–86,4 %. При этом прогностическая ценность положительного результата составила 86,7–85,7 %, а отрицательного результата — 86,5–85,6 %.

Поскольку основной целью применения диагностического теста в нашем случае является установление с высокой долей вероятности диагноза венозного тромбоза и ТЭЛА, то высокая чувствительность представленных тестов на основе прогностических функций поможет в практической деятельности в установлении диагноза венозного тромбоза. При этом отрицательный тест, характеризующий отсутствие венозного тромбоза и легочной эмболии, будет являться более информативным для клинициста. Кроме того, указанные прогностические функции могут быть использованы при скрининге лабораторных показателей крови здоровых людей, поскольку вероятность отсутствия заболевания у них будет подтверждена высокоспецифичными тестами, и человек будет классифицирован как здоровый.

Таким образом, для практического применения следует предпочесть со второй по шестую из предложенных прогностических функций, построенных на основе соответствующего набора показателей, исходя из лучшего соотношения простоты и надежности прогноза и тестирования, а так же опираясь на оптимальный набор показателей периферической крови. При использовании методики следует принять решение о том, какая из прогностических функций будет применяться, затем выбрать соответствующий столбец из таблицы с коэффициентами и константой, определить численные значения всех показателей, входящих в выбранную прогностическую функцию для обследуемого пациента, и воспользоваться вышеуказанной формулой. Если полученное значение оказывается положительным, то обследуемому пациенту с высокой вероятностью должен быть поставлен диагноз венозного тромбоза и ТЭЛА, иначе он признается здоровым.

Выводы

1. На основе корреляционного анализа установлены 14 основных статистически значимых факторов риска, играющих важную роль в возникновении и развитии венозного тромбоза и легочной эмболии: гомоцистеин, эндотелин-1, АПТВ, ПТВ, фибриноген, растворимый фибрин, агрегация тромбоцитов на индукторы АДФ, адреналин и коллаген; Д-димер, фактор Виллебранда, XIIa-зависимый фибринолиз, лейкоциты и альбумины крови.
2. Применение дисперсионного анализа для оценки факторов риска при венозном тромбозе и легочной эмболии не только показало полное совпадение основных 14-ти показателей крови, но и установило 7 дополнительных факторов риска в развитии венозного тромбоза и ТЭЛА: С-реактивный белок, ТВ, нарушения в системе протеина С, коагуляционный фактор VIII, СОЭ, α_2 - и β -глобулин.
3. Прогностические функции, построенные при помощи дискриминантного анализа на основе различных комбинаций факторов риска, влияющих на развитие венозного тромбоза и ТЭЛА, продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность, а также высокую прогностическую ценность результатов и точность тестов, что позволяет рекомендовать данную методику для внедрения в практическую деятельность для диагностики венозного тромбоза с развитием ТЭЛА.

Список литературы

1. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma / W. H. Geerts [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331 (24). — P. 1601–1606.
2. 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism : a 25-year population-based study / M. D. Silverstein [et al.] // Arch. Intern. Med. — 1998. — Vol. 158, N 6. — P. 585–93.

3. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий // Флебология. — 2010. — № 1. — 37 с.
4. White R. H. The epidemiology of venous thromboembolism / R. H. White R. H. // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107 (23 Suppl 1). — P. 14–18.
5. Тромбоз легочной артерии : руководство / Под ред. С. Н. Терещенко. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 96 с.
6. Virchow R. L. K. Thrombosis and embolie (1846–1856) / R. L. K. Virchow // *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin*. Frankfurt am Main : Von Meidinger & Sohn. — P. 219–732.
7. Баркаган З. С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии / З. С. Баркаган. — М. : «Ньюдиамед», 2000. — 142 с.
8. Флебология : руководство для врачей / В. С. Савельев [и др.] ; под ред. В. С. Савельева. — М. : Медицина, 2001. — 664 с.
9. Капустин С. И. Генетические детерминанты наследственной тромбофилии в патогенезе венозного тромбоза / С. И. Капустин, М. Н. Блинов, Л. П. Папаян // *Терапевт. арх.* — 2003. — № 10. — С. 78–80.
10. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности: монография / А. П. Момот [и др.] ; под ред. А. П. Момота. — Барнаул : Изд-во Алтайского государственного университета, 2011. — 138 с.
11. Генетическая предрасположенность к венозному тромбозу: роль полиморфизмов компонентов плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза / С. И. Капустин, В. М. Шмелева, А. М. Паншина [и др.] // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. — 2004. — Т. 11, № 3. — С. 10–15.
12. Савельев В. С. Липидный дистресс-синдром : руководство для врачей / В. С. Савельев, В. А. Петухов. — 3-е доп. и перераб. — М. : МАКС Пресс, 2010. — 660 с.
13. Макацария А. Д. Вопросы патогенеза и профилактики ятрогенных тромботических осложнений при применении заместительной гормональной терапии / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиншина // *Рус. мед. журн.* — 2006. — Спец. вып. (Тромбофилии в акушерской и гинекологической практике). — С. 32–39.
14. Затеищикова А. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / А. А. Затеищикова, Д. А. Затеищиков // *Кардиология*. — М., 1998. — № 9. — С. 68–80.
15. McGinn S. Acute cor pulmonale resulting from pulmonary embolism / S. McGinn, P. D. White // *J. Am. Med. Assoc.* — 1935. — Vol. 104. — P. 1473–1480.
16. Schrecengost J. E. Comparison of diagnostic accuracies in outpatients and hospitalized patients of D-dimer testing for the evaluation of suspected pulmonary embolism" / J. E. Schrecengost // *Clinical Chemistry*. — 2003. — Vol, 49 (9). — P. 1483–1490.
17. Претромботическое состояние, тромбоз и его профилактика / В. П. Балуда, М. В. Балуда, А. П. Гольдберг [и др.]. — М.-Амстердам : Зеркало-М, 1999. — 296 с.
18. Бырихин Е. Н. Состояние системы гемостаза и иммунологический статус у больных с тромбозом вен нижних конечностей : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Е. Н. Бырихин. — Ярославль, 2005. — 165 с.
19. Дронов С. В. Многомерный статистический анализ / С. В. Дронов. — Барнаул : Изд-во Алт. ун-та, 2006. — 221 с.
20. Официальный сайт статистического пакета SPSS [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.predictivesolutions.ru>
21. Официальный сайт статистического пакета Statistica [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.statsoft.com>
22. Gardner M. J., Calculating confidence intervals for proportions and their differences / M. J. Gardner, D. G. Altman // *Statistics with confidence*. — London : B.M.J. Publishing Group, 1989. — P. 28–33

MULTIFACTORIAL ANALYSIS IN DIAGNOSTICS OF THROMBEMBOLIA OF PULMONARY ARTERY

A. S. Petrikov¹, J. N. Shoikhet¹, V. I. Belykh¹, C. B. Дронов²

¹SBEI HPE «Altai State Medical University of Ministry of Health» (c. Barnaul)

²FSBEI HPE «The Altai state university» (c. Barnaul)

Indicators of peripheral blood are studied at 106 patients of the main group (59 men and 47 women) with documentary confirmed and verified thromboembolism of pulmonary artery (TEPA) and at 110 almost healthy patients who have made the control group (57 men and 53 women). Indicators of the complete blood count such as quantity of leucocytes and thrombocytes, values of hemoglobin and hematocrit, quantity of erythrocytes and an ESR are investigated. The following indicators of hemostasis system were investigated: activated partial thromboplastin time, prothrombin time, thrombin time, fibrinogen, D-dimer, soluble fibrine, antithrombin-III, disturbances in protein system C, lupus anticoagulant, thrombocyte aggregation on ADF inductors, adrenaline and collagen, von Willebrand factor, VIII coagulative factor, XIIa-dependent fibrinolysis. Among proteins of peripheral blood the content of homocysteine and C-reactive protein, endothelin-1, whole protein, albumin, α 1-, α 2-, β - and γ - globulin are investigated. 14 main statistically significant risk factors playing great role in development of venous thrombosis and pulmonary embolism are established on the basis of correlation analysis. Application of variance analysis for an assessment of risk factors at venous thrombosis and pulmonary embolism did not only show full coincidence of the main established 14 blood indicators, but also allowed establishing 7 additional risk factors in TEPA development. The prognostic functions constructed by means of the discriminant analysis on the basis of various combinations of risk factors at development of venous thrombosis and TEPA, showed high sensitivity and specificity that allows recommending a technique for introduction into practice for diagnostics of venous thrombosis and TEPA.

Keywords: thrombembolia of pulmonary artery (TEPA), multifactorial analysis, diagnostics.

About authors:

Petrikov Alexey Sergeevich — candidate of medical sciences, assistant professor of faculty surgery chair with course of surgery FAT & PDD n. a. I. I. Neimark at SBEI HPE «Altai State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (3852) 36-61-65, e-mail: petricov_alex@mail.ru

Shoikhet Jacob Nahmanovich — corresponding member of the RAMS doctor of medical sciences, professor, head of faculty surgery chair with course of surgery FAT & PDD n. a. I. I.

Neimark at SBEI HPE «Altai State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (3852) 68-50-23, e-mail: starok100@mail.ru

Belyh Vladimir Ivanovich — doctor of medical sciences, professor of internal illnesses propaedeutics chair n. a, prof. Z. S. Barkagan at SBEI HPE «Altai State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (3852) 40-58-52, e-mail: vib54@rambler.ru

Dronov Sergey Vadimovich — candidate of physical and mathematical sciences, assistant professor of mathematical analysis chair at FSBEI HPE «Altai State University», office phone: 8 (3852) 36-70-10, e-mail: dsv@math.asu.ru

List of the Literature:

1. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma / W. H. Geerts [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331 (24). — P. 1601–1606.
2. 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism : a 25-year population-based study / M. D. Silverstein [et al.] // Arch. Intern. Med. — 1998. — Vol. 158, N 6. — P. 585–93.
3. The Russian clinical references on diagnostics, treatment and prophylaxis of venous tromboembolic episodes // Phlebology. — 2010 . — № 1. — 37 P.
4. White R. H. The epidemiology of venous thromboembolism / R. H. White R. H. // Circulation. — 2003. — Vol. 107 (23 Suppl 1). — P. 14–18.
5. Thrombembolia of pulmonary artery: guidance / Under the editorship of S. N. Tereshchenko. — M: GEOAR-media, 2010. — 96 P.
6. Virchow R. L. K. Thrombosis and embolie (1846–1856) / R. L. K. Virchow // Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin. Frankfurt am Main : Von Meidinger & Sohn. — P. 219–732.
7. Barkagan Z. S. Sketches of antithrombotic pharmacoprophylaxis and therapy / Z. S. Barkagan. — M: «Newdiamed», 2000. — 142 P.
8. Phlebology: guidance for doctors / V. S. Savelyev [etc.]; under the editorship of V. S. Savelyev. — M: Medicine, 2001. — 664 P.
9. Kapustin S. I. Genetic determinants of hereditary thrombophilia in pathogenesis of venous thrombosis / S. I. Kapustin, M. N. Blinov, L. P. Popayan // Therap. Arch. — 2003 . — № 10. — P. 78–80.
10. Modern methods of recognition of thrombotic readiness state: monograph / A. P. Momot [etc.]; under the editorship of A. P. Momot. — Barnaul: Publishing house of the Altai state university, 2011. — 138 P.
11. Genetic predisposition to venous thrombosis: role of polymorphisms of components of plasma and plateler links of hemostasis / S. I. Kapustin, V. M. Shmelev, A. M. Panshina [etc.] // Scientific notes of SPbSMU n. a. academician I. P. Pavlov. — 2004 . — V. 11, № 3. — P. 10-15.
12. Savelyev V. S. Lipid distress syndrome: guidance for doctors / V. S. Savelyev, V. A. Petukhov. — the 3rd revised and enlarged edition. — M: MAX Press, 2010. — 660 P.
13. Makatsariya A. D. Questions of pathogenesis and prophylaxis of iatrogenic thrombotic complications at application of replaceable hormonal therapy / A. D. Makatsariya, V. O. Bitsadze, C. V. Akinshina // Russian medical jour. — 2006 . — Special ed. (Thrombophilias in obstetric and gynecologic practice). — P. 32-39.
14. Zateyshchikova A. A. Endothelial regulation of vascular tonus: methods of research and clinical value / A. A. Zateyshchikova, D. A. Zateyshchikov // Cardiology. — M, 1998. — № 9. — P. 68-80.

15. McGinn S. Acute cor pulmonale resulting from pulmonary embolism / S. McGinn, P. D. White // J. Am. Med. Assoc. — 1935. — Vol. 104. — P. 1473–1480.
16. Schrecengost J. E. Comparison of diagnostic accuracies in outpatients and hospitalized patients of D-dimer testing for the evaluation of suspected pulmonary embolism« / J. E. Schrecengost // Clinical Chemistry. — 2003. — Vol, 49 (9). — P. 1483–1490.
17. Prethrombotic state, thrombosis and its prophylaxis / V. P. Baluda, M. V. Baluda, A. P. Goldberg [etc.]. — M. — Amsterdam: Zerkalo-M, 1999. — 296 P.
18. Byrikhin E. N. State of hemostasis system and immunologic status at patients with vein thrombosis of the bottom extremities: dis. ... cand. medical sciences: 14.00.27 / E. N. Byrikhin. — Yaroslavl, 2005. — 165 P.
19. Dronov S. V. Multidimensional statistical analysis / S. V. Dronov. — Barnaul: Publishing house of Altai University, 2006. — 221 P.
20. Official site of statistical SPSS package [Electron resource]. — Access mode: <http://www.predictivesolutions.ru>
21. Official site of «Statistica» statistical package [Electron resource]. — Access mode: <http://www.statsoft.com>
22. Gardner M. J., Calculating confidence intervals for proportions and their differences / M. J. Gardner, D. G. Altman // Statistics with confidence. — London : B.M.J. Publishing Group, 1989. — P. 28–33
23. Altman D. G., Bland J.M. Diagnostic tests 2 : predictive values / D. G. Altman, J. M. Bland // B.M.J. — 1994. — Vol. 309. — P. 102