

and breast cancer risk/A. Dunning, C. Healey, P. Pharoah, et al. *Cancer Epidemiol/Biomarkers Prev.* -1999; 8:843 – 854.

3. Garcia-Barcelo M. Genetic analysis of the CYP2D6 locus in a Hong Kong Chinese population/ M. Garcia-Barcelo, L. Chow, H.F.K. Chui, et al. *Clin.Chem.* -2000; 46: 18 – 23.

4. Kubota Y. Reconstitution of DNA base excision-repair with purified human proteins: interaction between DNA polymerase beta and XRCC1 protein/Y. Kubota, RA Nash, A. Klungland, P. Schar, DE Barnes, T. Lindahl. *EMBO J.* -1996, V. 15, n. 23, pp.6662-70.

5. Marez D. Polymorphism of the cytochrome P450 2D6 gene in a European population: characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution/ D. Marez, M. Legrand, N. Sabbagh, et al// *Pharmacogenetics* 1997; 7: 193 – 202.

6. Nocentini S. Rejoining kinetics of DNA single- and double-strand breaks in normal and DNA ligase-deficient cells after exposure to ultraviolet C and gamma radiation: an evaluation of ligating activities involved in different DNA repair processes/ S. Nocentini// *Radiat Res* 1999, V. 151, n. 4, pp. 423-32.

7. Tebbs RS. Requirement for the Xrcc1 DNA base excision repair gene during early mouse development/ R.S. Tebbs, M.L. Flannery, J.J. Meneses, A. Hartmann, J.D. Tucker, L.H. Thompson, J.E. Cleaver, R.A. Pedersen. *Dev Biol* 1999, V.208, n. 2, pp. 513-29.

8. Lemos M. Genetic polymorphism of CYP2D6, GSTM1 and XRCC1 and susceptibility to haematological neoplasias/M. Lemos, F. Cabrita et al. // *Carcinogenesis* 1999; 20:1225 – 1229.

9. Larson R. Prevalence of the inactivating 609 C_T polymorphism in the NAD(P)H:quinone oxidoreductase (NQO1) gene in patients with primary and therapy-related myeloid leukemia/ R. Larson, Y. Wang, M.Banejee et al// *Ibid.* 94: 803 – 807.

10. Krajinovic M. Susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia: influence of CYP1A1, CYP2D6, GSTM1,

and GSTT1 genetic polymorphisms/M. Krajinovic, D. Labuda, C. Richer et al. // *Blood* 1999; 93: 1496 – 1501.

11. Griese E. Analysis of the CYP2D6 gene mutations and their consequences for enzyme function in a West African population/E. Griese, S. Asante-Poku, D. Ofori-Adjei et al. // *Pharmacogenetics* 1999; 9: 715 – 723.

12. Seeger K. TEL-AML1 fusion transcript in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia/K. Seeger, H. Adams, D. Buccwald et al.// *Blood* 1998; 91: 1716 – 1722.

КАЗНАЧЕВ Константин Сергеевич, к.мед.н., доцент кафедры педиатрии Новосибирского государственного медицинского университета.

СМЕТАННИКОВА Наталья Александровна, аспирант ГУ исследовательский центр вирусологии и биотехнологии «Вектор».

ПОСПЕЛОВА Татьяна Ивановна, д.мед.н., профессор, зав. кафедрой гематологии и трансфузиологии Новосибирского государственного медицинского университета.

БЕЛЯВСКАЯ Валентина Александровна, д.биол.н., профессор, зав. лабораторией молекулярной биологии ГУ исследовательский центр вирусологии и биотехнологии «Вектор».

ЗЛОБИНА Валентина Дмитриевна, зав. Новосибирским областным детским онкогематологическим центром.

Дата поступления статьи в редакцию: 02.06.2006 г.
© Казначеев С.А., Сметанникова Н.А., Поспелова Т.И.,
Белявская В.А., Злобина В.Д.

УДК: 615.9 – 074 : 519.283

**О.В. АТАВИНА,
И.П. СТЕПАНОВА,
В.Е. ВЫСОКОГОРСКИЙ**

Омская государственная
медицинская академия
Омский государственный
аграрный университет

ВОЗМОЖНОСТИ ДИСПЕРСИОННОГО АНАЛИЗА ПРИ ОБРАБОТКЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ

Предлагается новая методика дисперсионного анализа (построение R-критерия), позволяющая получать интегральные индексы интоксикации на основе только объективных значений лабораторных показателей без субъективной процедуры балльной оценки клинического состояния пациента.

В медико-биологических исследованиях все шире используются современные статистические методы анализа. Однако дисперсионный анализ, несмотря на то, что он позволяет оценить степень влияния различных, одновременно действующих факторов на результат наблюдения, используется крайне редко [1, 2, 3, 4]. Так, нам не известны случаи использования этого метода для построения интегральных индексов интоксикации.

Были проанализированы рутинные лабораторные показатели крови и мочи 51 пациентов с диагнозом «острое отравление уксусной кислотой» в возрасте от 17 до 82 лет (30 мужчин, 21 женщина) отделения токсикологии БСМП №1 г. Омска. Из них 23 пациента (14 мужчин, 9 женщин) – с благоприятным течением болезни (группа А) и 28 пациентов (16 мужчин, 12 женщин) – с летальным исходом (группа Б). Времени наблюдения составило от одного до 58 дней. Сум-

марное число зарегистрированных значений показателей — более 11000. У всех больных наблюдались клинические симптомы интоксикации. Контрольную группу составили 20 лиц обоего пола, в возрасте от 20 до 45 лет без печеночно-почечной патологии, у которых значения лабораторных показателей находились в пределах физиологической нормы.

Для каждого показателя вычислялись: среднее значение для пациентов с благоприятным исходом \bar{Y}_1 , среднее значение для пациентов с летальным исходом \bar{Y}_2 и общее среднее значение \bar{Y} . Проверялись всевозможные комбинации показателей по одному, по два, по три, по четыре и по пять, и для каждой комбинации рассчитывались три дисперсии — две групповых σ_1^2 и σ_2^2 (для m_1 пациентов группы А и m_2 пациентов группы Б, общее число пациентов $n = m_1 + m_2$) и общая σ_0^2 :

$$\sigma_1^2 = \frac{1}{(m_1 - 1)} \sum_{i=1}^{m_1} (Y_i - \bar{Y}_1)^2 \quad \sigma_2^2 = \frac{1}{(m_2 - 1)} \sum_{i=1}^{m_2} (Y_i - \bar{Y}_2)^2$$

$$\sigma_0^2 = \frac{1}{(n - 1)} \sum_{i=1}^n (Y_i - \bar{Y})^2$$

Вычислялось значение критерия Фишера:

$$F^{\text{экср}} = \frac{\sigma_0^2}{\sigma_1^2 + \sigma_2^2}$$

Если $F^{\text{экср}} > F^{\text{табл}}(n-1, n-1, \alpha)$ для заданного уровня значимости α , то анализируемая комбинация показателей значимо различается для первой и второй групп пациентов. По значениям такой комбинации лабораторных показателей можно оценивать степень интоксикации пациента, опираясь на степень близости его анализов к группе А или Б.

Наиболее простым (и практически наименее интересным) является однофакторный дисперсионный анализ, рассматривающий каждый лабораторный показатель отдельно. В принципе в этом случае возможны три ситуации (рис. 1):

а) значения лабораторного показателя пациентов групп А и Б принадлежат к одной генеральной совокупности (значения показателя у обеих групп больных перекрываются). По значению такого показателя нельзя оценить степень интоксикации пациента;

б) отличие выборок статистически незначимо. Значения анализируемого показателя у обеих групп больных значительно перекрываются;

в) наблюдения принадлежат к различным генеральным совокупностям. Выборки значимо отличаются. Значения анализируемого показателя у обеих групп больных не перекрываются. Это значит, что в

этом случае по значению лабораторного показателя в принципе можно судить о степени близости пациента к одной из двух групп.

Проверка всех лабораторных показателей по одному для пациентов с благоприятным и летальным исходами показала, что статистически достоверно эти группы больных отличаются значениями уровня мочевины и креатинина сыворотки крови (табл. 1).

В то же время, значения этих показателей для пациентов обеих групп сильно перекрываются (рис. 2), поэтому по одному измерению оценить степень тяжести интоксикации. Тем не менее, повышение уровня мочевины более 20 ммоль/л и/или креатинина более 0,3 ммоль/л является неблагоприятным прогностическим признаком.

При одновременном учете двух показателей P_1 и P_2 также возможно появление трех ситуаций, которые удобно изобразить графически (рис. 3 а, б, в).

Проверка всех парных комбинаций лабораторных показателей показала, что эти группы пациентов с разным исходом отличаются статистически достоверно для следующих нижеприведенных сочетаний показателей (рис. 4).

Приведенные иллюстрации для комбинаций двух лабораторных показателей достаточно наглядны. Нанесение на одну из подобных диаграмм точки с координатами (P_1, P_2) , (где P_1, P_2 — значения выбранной пары лабораторных показателей), позволяет качественно оценить степень тяжести состояния больного по степени близости полученной фигуративной точки к множеству белых (группа А) или черных (группа Б) кружков.

Повысить статистическую достоверность оценки состояния больного можно, увеличивая число одновременно рассматриваемых лабораторных показателей. Однако одновременный учет более двух лабораторных показателей не позволяет непосредственно воспользоваться приведенными выше графическими диаграммами. В этом случае мы предлагаем использовать обобщенный R-критерий состояния:

$$R = \frac{R_A^2 - R_B^2}{R_0^2}$$

На рис. 5 приведена графическая иллюстрация для частного случая полного разделения значений двух лабораторных показателей, поясняющая геометрический смысл вкладов предлагаемого критерия. На ней: $R_A^2 = (P_1 - P_{1A})^2 + (P_2 - P_{2A})^2 + \dots + (P_N - P_{NA})^2$ — "расстояние" точки, характеризуемой набором N лабораторных показателей P_i , от их среднего значения (точка, отмеченная крестиком) для пациентов группы А, $R_B^2 = (P_1 - P_{1B})^2 + (P_2 - P_{2B})^2 + \dots + (P_N - P_{NB})^2$ — ана-



Рис. 1. Дисперсионный анализ при учете одного лабораторного показателя.

Приведены три типичных случая значений лабораторных показателей в зависимости от номера показателя в базе данных для пациентов с благоприятным (○) и летальным (●) исходами

Значения экспериментальных и табличных значений критерия Фишера пациентов для ряда лабораторных показателей

Таблица 1

	Число пациентов (группы А + Б)	$F_{\text{экс}}$		$F_{\text{табл}} (\alpha=0,05)$
Мочевина	23 + 28 = 88	1,76	>	1,43
Креатинин	22 + 28 = 128	1,47	>	1,39
Калий	20 + 26 = 116	1,25	<	1,39
Билирубин конъюгированный	23 + 25 = 25	1,19	<	1,98
Гематокрит	21 + 27 = 101	1,10	<	1,39

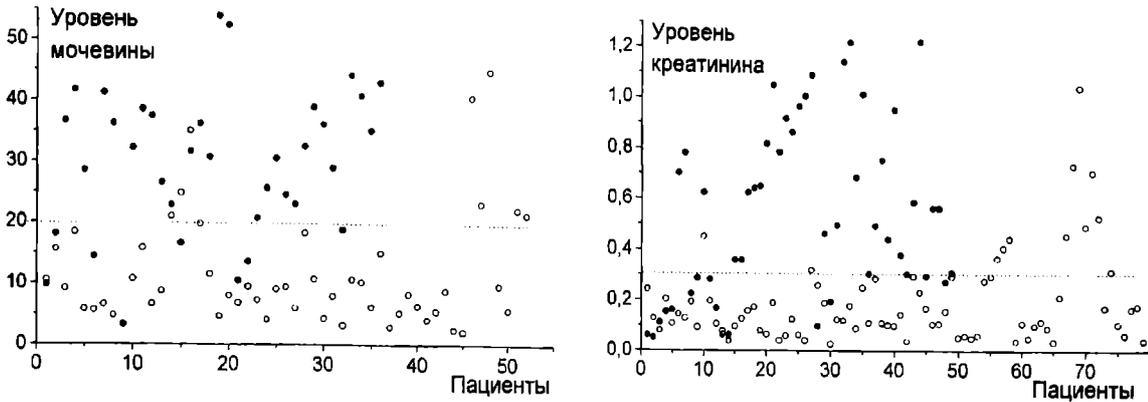


Рис. 2. Содержание мочевины (ммоль/л) и креатинина (ммоль/л) сыворотки крови пациентов с благоприятным (0) или летальным (*) исходами

логичное "расстояние" от среднего значения для пациентов группы Б, $R_0^2 = (P1_A - P1_B)^2 + (P2_A - P2_B)^2 + \dots + (PN_A - PN_B)^2$ — "расстояние" между средними значениями показателей для обеих групп.

Для точек b пунктирной линии, условно разделяющей области пациентов с благоприятным и летальным исходами справедливо равенство $R_A^2 = R_B^2$ и характерно значение критерия $R = 0$. Точки a , расположенные левее пунктира в области пациентов группы А ($R_A^2 < R_B^2$), характеризуются отрицательным значением критерия R , точки c , расположенные правее пунктира в области пациентов группы Б ($R_A^2 > R_B^2$), характеризуются положительным значением критерия R .

С помощью эквивалентных преобразований удастся привести предлагаемый критерий к линейному виду, формально не отличимому от критерия, получаемого методом регрессионного анализа:

$$R = \frac{(P1 - \bar{P1}_A)^2 + (P2 - \bar{P2}_A)^2 + \dots + (PN - \bar{PN}_A)^2 - (P1 - \bar{P1}_B)^2 - \dots - (PN - \bar{PN}_B)^2}{R_0^2} = \frac{(2P1 - \bar{P1}_B - \bar{P1}_A) \times (\bar{P1}_B - \bar{P1}_A) + \dots + (2PN - \bar{PN}_B - \bar{PN}_A) \times (\bar{PN}_B - \bar{PN}_A)}{R_0^2} = b_1(P1 - a_1) + b_2(P2 - a_2) + \dots + b_N(PN - a_N) = b_0 + b_1P1 + b_2P2 + \dots + b_NPN$$

где $b_i = \frac{2(\bar{P1}_B - \bar{P1}_A)}{R_0^2}$, $a_i = (\bar{P1}_A + \bar{P1}_B)/2$, $b_0 = -\sum_{i=1}^N a_i b_i$

Подчеркнем, что полученные выражения для коэффициентов b не содержат значений балльной оценки состояния пациентов, то есть метод дисперсионного анализа позволяет строить интегральные критерии интоксикации на основании только объективных значений лабораторных показателей без использования субъективной балльной оценки клинического состояния пациентов, принципиально необходимой для метода регрессионного анализа. При этом процедура построения R -критерия подразделяется на два этапа:

1. Решение традиционной задачи дисперсионного анализа — выявление комбинации лабораторных показателей, значения которых по возможности максимально различаются для пациентов двух анализируемых групп (групп А и Б, мужчин и женщин, двух возрастных групп, двух групп с различными диагнозами и т.д.).

2. Вычисление коэффициентов b_i ИКИ по приведенным выше формулам. При этом, чем больше отличаются средние значения показателя с номером i ($\bar{P1}_B - \bar{P1}_A$) для сравниваемых групп, тем большим будет вклад b_i этого показателя в ИКИ.

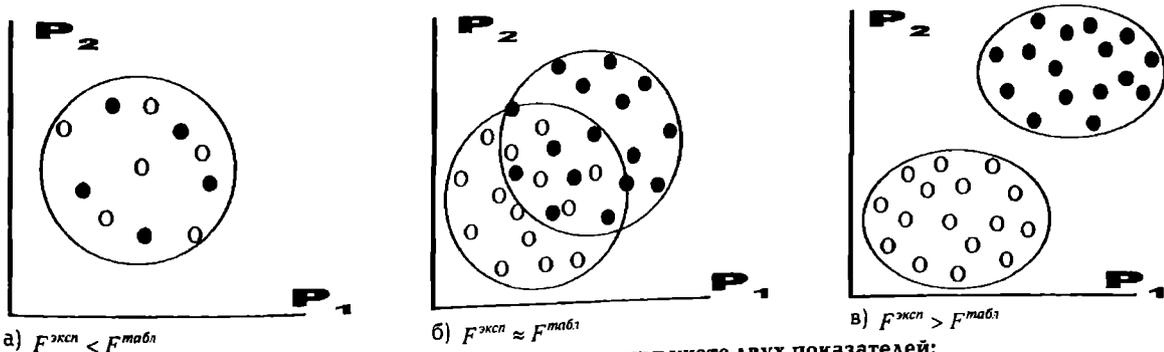


Рис. 3. Дисперсионный анализ при учете двух показателей:

а) наблюдения принадлежат к одной генеральной совокупности; б) отличие выборок наблюдений статистически незначимо; в) наблюдения принадлежат к различным генеральным совокупностям

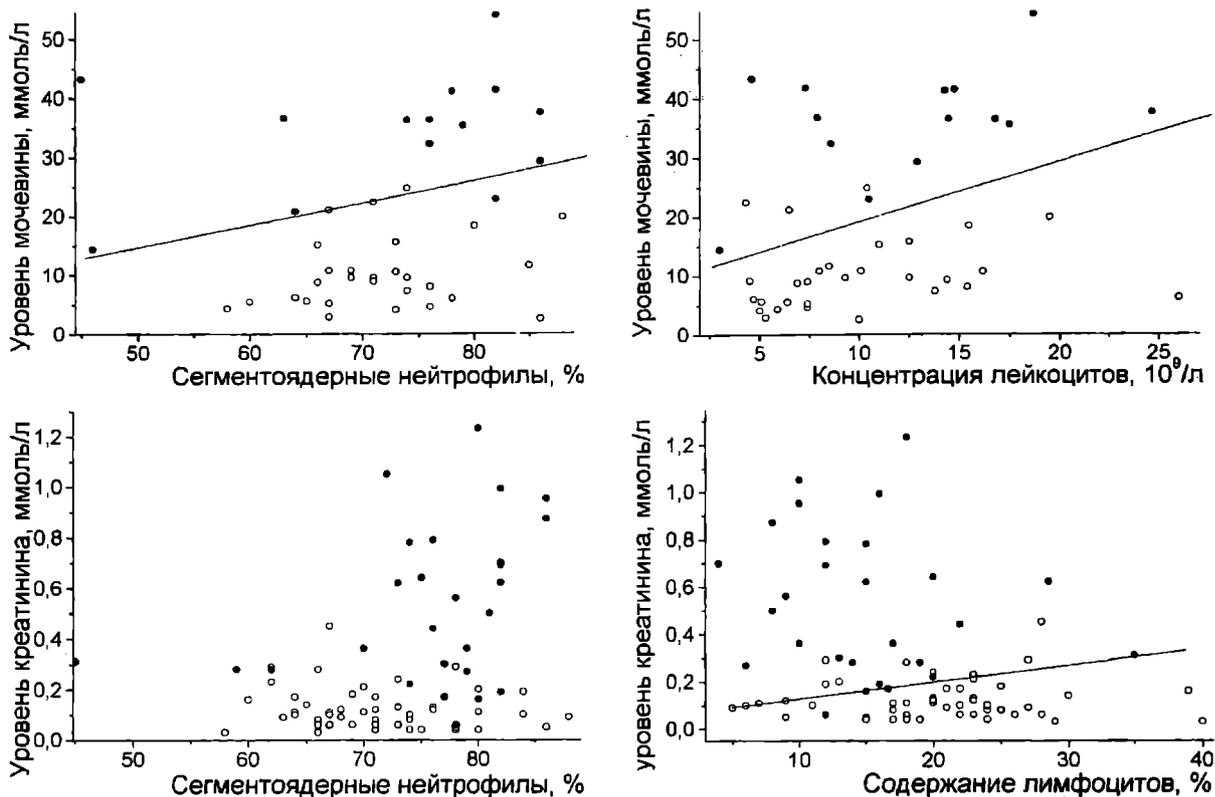


Рис. 4. Корреляционные диаграммы парных комбинаций лабораторных показателей с наибольшим значением критерия Фишера пациентов группы А (о) и группы Б (•)

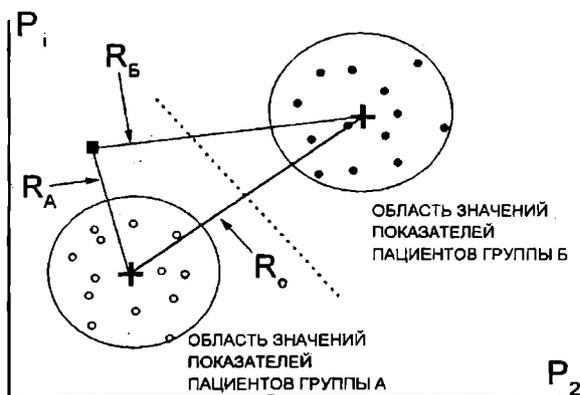


Рис. 5. К построению R-критерия состояния пациента:

+ - средние значения (центры тяжести) анализируемых показателей; R_1 - "расстояние" от центра тяжести показателей группы пациентов с благоприятным исходом до показателей диагностируемого пациента; R_2 - "расстояние" от центра тяжести показателей группы пациентов с летальным исходом до показателей диагностируемого пациента; R_0 - "расстояние" между центрами тяжести показателей

В случае отсутствия статистически значимого (критерий Фишера) различия значений анализируемых показателей сравниваемых групп пациентов предлагаемой процедурой построения R-критерия пользоваться не следует.

Предлагаемый критерий допускает построение удобных графических диаграмм при использовании любого числа анализируемых одновременно лабораторных показателей. При этом значения R-критерия для пациентов с благоприятным исходом группируются около уровня -1, для пациентов с летальным исходом - около уровня +1.

Например, анализируя биохимические показатели сыворотки крови, характеризующие функциональное состояние печени и почек (АлАТ, АсАТ, ГГТ, мочевина, креатинин, общий, конъюгированный и неконъюгированный билирубин, общий белок и его фракции) получаем графическую диаграмму (рис. 6).

Отметим, что значения R-критерия пациентов с благоприятным исходом образуют компактную группу, в то время как для пациентов с летальным исходом характерен заметно больший разброс значений R.

Методом дисперсионного анализа был получен наиболее адекватный индекс интоксикации:

$$R = -1.52 - 0.025X_1 + 0.0037X_2 + 0.035X_3 + 1.60X_4 + 0.016X_5$$

где:

X_1 - эритроциты в единице объема крови ($10^{12}/л$),

X_2 - сегментоядерные нейтрофилы (%),

X_3 - мочевина сыворотки крови (ммоль/л),

X_4 - креатинин сыворотки крови (мкмоль/л),

X_5 - АлАТ сыворотки крови (ммоль/ч·л).

В норме значения интегрального индекса составляют от -2.0 до 0 усл. ед., при интоксикации они увеличиваются до +1 и более.

Таким образом, метод дисперсионного анализа позволяет получать интегральные критерии состояния с использованием только объективных значений лабораторных показателей, избегая субъективной процедуры балльной оценки клинического состояния.

Достаточно наглядным является характер изменения R-критерия рутинных биохимических показателей пациентов групп А и Б (рис. 7). У большинства пациентов группы Б в первые два дня наблюдается увеличение значения R-критерия и приближение его к уровню +1 и более. В то же время R-критерий пациентов группы Б остается в области отрицательных значений, близких к -1.

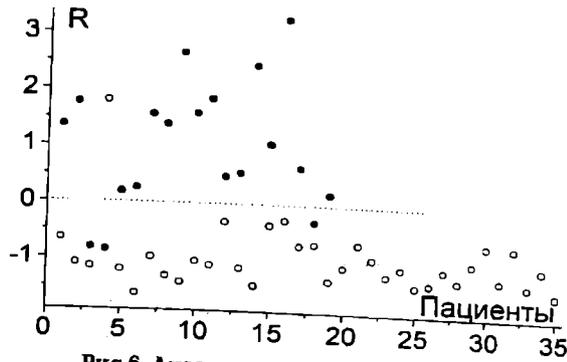


Рис. 6. Диаграмма значений R-критерия, построенного для комбинации биохимических показателей

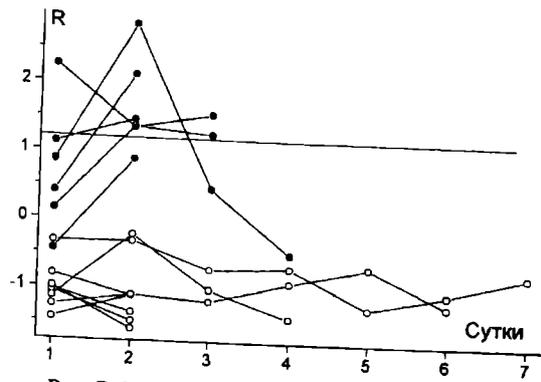


Рис. 7. Динамика R-критерия биохимических показателей пациентов групп А и Б

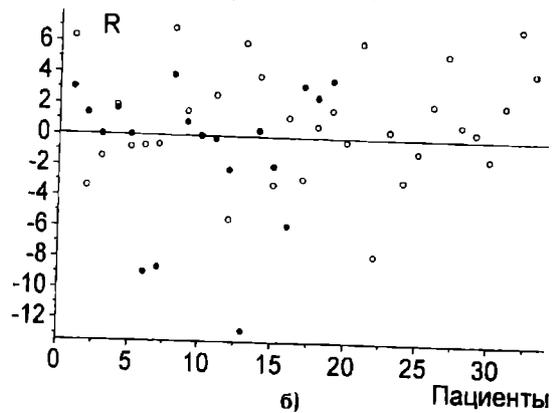
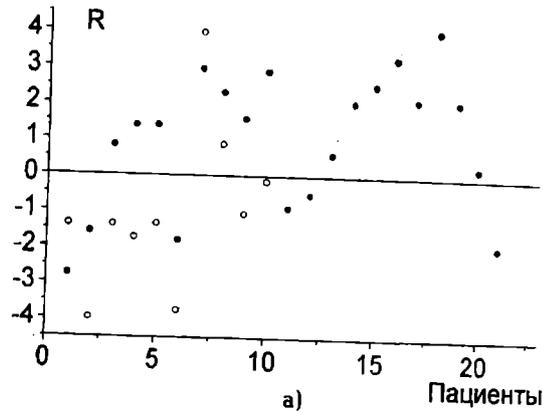


Рис. 8. Перекрытие лабораторных показателей мужчин (•) и женщин (о) с благоприятным (а) и летальным (б) исходами

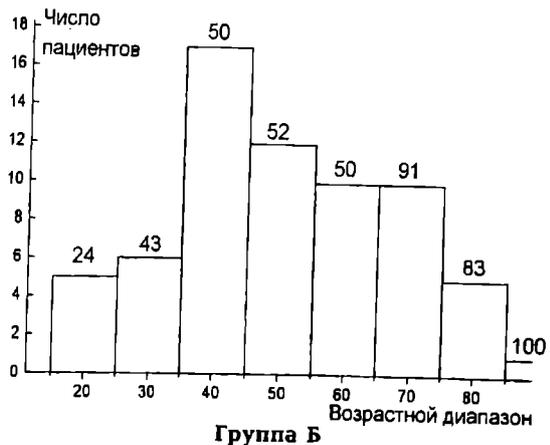


Рис. 9. Гистограммы распределения пациентов с благоприятным (n=64) и летальным (n=66) исходами по возрастным группам. Цифрами сверху приведена доля пациентов в группах А и Б по отношению к общему числу пациентов данной возрастной категории (%)

Влияние возраста на значения лабораторных показателей

Таблица 2

Показатель	Число пациентов группы А младше 45лет + старше 45лет	F _{эмп}		F _{табл} (f1, f2, 0, 05)
Гематокрит	15 + 6 = 21	1,56	<	1,60
АлАТ	15 + 8 = 23	1,13	<	1,49
Креатинин	15 + 7 = 22	1,07	<	1,46

Предлагаемая методика использования дисперсионного анализа может быть применена для сравнения любых двух групп пациентов и, в случае достаточного отличия значений их показателей, позволяет построить соответствующий R-критерий.

Например, мы исследовали различие лабораторных показателей мужчин и женщин. Перебор всех комбинаций по 5 (из 32 анализируемых) показателей показал, что максимальное значение экспериментального критерия Фишера (F^{эмп} = 1,3) оказывается меньше табличного значения этого критерия

($F_{табл} = 1,5$). То есть значения лабораторных показателей мужчин и женщин практически перекрываются, как для пациентов с благоприятным исходом (рис. 8а), так и для пациентов с летальным исходом (рис. 8б). Это означает, что лабораторные показатели групп мужчин и женщин в данном случае отличаются незначимо.

Также методом дисперсионного анализа было показано, что влияние возрастного фактора на лабораторные показатели пациентов групп А и Б в данном случае статистически незначимо (в табл. 2 приведены показатели с наибольшим экспериментальным значением критерия Фишера).

Статистическая незначимость объективно существующих возрастных отличий показателей пациентов связана, по-видимому, с тем, что эти отличия являются значительно более слабым фактором, чем воздействие отравляющего вещества даже для пациентов группы А. Однако благоприятный исход несколько более вероятен для пациентов 17 – 45 лет, в то время как в более старших возрастных группах чаще имеет место летальный исход (рис. 9).

Примечательно, что возрастной интервал около тридцати лет, характеризуется относительно небольшим количеством суицидальных попыток. Напротив, к сорокалетнему интервалу относится наибольшее количество таких попыток (26%), половина из которых заканчивается летально.

Заключение

Интегральные индексы интоксикации, построенные с помощью дисперсионного анализа на основе только объективных значений лабораторных показателей без субъективной процедуры балльной оценки клинического состояния пациента, по-

зволяют оценить эффективность проводимой терапии и, в какой-то мере, прогнозировать исход без проведения дополнительных исследований.

Новая методика построения R-критерия методом дисперсионного анализа может использоваться при анализе лабораторных показателей пациентов с различной патологией с учетом различных факторов (возраст, пол, сопутствующие заболевания и т.д.).

Библиографический список

1. Голева О.П. О применении некоторых современных методов статистического анализа результатов научных медицинских исследований / О.П. Голева. – Омск: изд-во ОГМА, 2001. – 83 с.
2. Грановский В.А. Методы обработки экспериментальных данных при измерениях / В.А. Грановский, Т.Н. Серая – Л.: энергоатомиздат, 1990. – 288 с.
3. Славин М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях / М.Б. Славин. – М.: медицина, 1989. – 302 с.
4. Тюрин Ю.Н. Статистический анализ данных на компьютере / Ю.Н. Тюрин, А.А. Макаров. – М.: ИНФРА – М, 1998. – 528 с.

СТЕПАНОВА Ирина Петровна, доктор биол. наук, профессор, зав. кафедрой химии Омского аграрного университета.

АТАВИНА Ольга Васильевна, канд. биол. наук, доцент кафедры химии Омской государственной медицинской академии.

ВЫСОКОГОРСКИЙ Валерий Евгеньевич, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой биохимии Омской государственной медицинской академии.

Дата поступления статьи в редакцию: 17.05.2006 г.

© Степанова И.П., Атавина О.В., Высокогорский В.Е.

УДК 617.764.5-001-089

А.В. ВЫХОДЦЕВ

Омская государственная
медицинская академия

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДОВ ПЕРВИЧНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ПОВРЕЖДЕННЫХ СЛЕЗНЫХ КАНАЛЬЦЕВ

Проанализированы результаты применения разработанного нами зонда для восстановления поврежденных слезных канальцев в средней и наружной трети у 72 пациентов. Эффективность оригинального зонда на 23% выше традиционного инструмента Поляка, число неудач сокращено почти в три раза. В 2,5 раза уменьшился процент больных с частичной проходимостью слезных путей.

Заболевания слезных органов существенно распространены и, по данным Б.Ф. Черкунова [9], выявляются примерно у 25% лиц с заболеваниями глаз. Удельный вес патологии слезоотводящих путей у лиц

работоспособного возраста от 20 до 60 лет составляет от 71 до 85,4% [4]. Заболевания непосредственно слезных канальцев составляют около 3,5-11,3% всей патологии слезоотводящей системы [6,7].