

Статистическая оценка возможности эмболизации венозного тромба

*А.А. Шайдуров¹, Н.Г. Хорев², В.В. Щербинин^{1,3}, А.В. Акатов⁴,
М.И. Неймарк², А.П. Момот⁵*

¹ Алтайский государственный университет (Барнаул, Россия)

² Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул, Россия)

³ Институт физики им. Л.В. Киренского СО РАН (Красноярск, Россия)

⁴ Отделенческая клиническая больница на станции Барнаул ОАО «РЖД» (Барнаул, Россия)

⁵ Алтайский филиал гематологического научного центра Минздрава РФ (Барнаул, Россия)

Statistical Evaluation of Venous Thrombus Embolization Possibility

*A.A. Shaidurov¹, N.G. Khorev², V.V. Scherbinin^{1,3}, A.V. Akatov⁴,
M.I. Neimark², A.P. Momot⁵*

¹ Altai State University (Barnaul, Russia)

² Altai State Medical University (Barnaul, Russia)

³ L.V. Kirensky Institute of Physics of the Siberian Branch of the RAS (Krasnoyarsk, Russia)

⁴ Regional Clinical Hospital at Barnaul railway station, OJSC "RZHD" (Barnaul, Russia)

⁵ Altai Branch of Hematological Research Center of Ministry of Health of the Russian Federation (Barnaul, Russia)

Рассмотрена оценка риска эмболизации венозного тромба при флеботромбозе и выявлены факторы, приводящие к возникновению тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). В качестве материала для построения статистической модели использованы результаты общедоступных клинических исследований. С помощью метода доверительных интервалов Неймана выполнен поиск статистически значимых различий выборок пациентов с четырьмя различными диагнозами. Выявленные статистически значимые отличия были использованы в дальнейших исследованиях в качестве априорной информации при формировании профилей опасности наличия ТЭЛА. Дальнейшие исследования выполнялись с помощью дискриминантного анализа и позволили выявить комплекс факторов, обладающих максимальными дискриминирующими возможностями при определении ТЭЛА для разных категорий пациентов. Достоверность полученных результатов определялась путем решения выявленных систем линейных классификационных уравнений, с определением часто применяемых в медицинской статистике таких параметров, как чувствительность и специфичность, являющихся аналогами ошибок первого и второго рода.

In this paper, the risk assessment of venous thrombus embolization under phlebothrombosis and factors that lead to pulmonary embolism (PE) has been considered. The statistical model has been constructed using the results of non-specific clinical trials. The Neumann's method of confidence intervals is utilized for selection of statistically significant differences among four data samples of patients with different diagnoses. Revealed statistically significant differences are used in further studies as a priori information for the development of PE risk profiles. Further studies are carried out using discriminant analysis. A complex of factors is revealed that has a maximum discriminating efficiency in PE determination for different categories of patients. The reliability of the results is evaluated by solving the identified systems of classification linear equations. Parameters commonly used in medical statistics, such as sensitivity and specificity, being the analogues of the first and second kind of errors are also evaluated.

Ключевые слова: статистические методы анализа данных, метод доверительных интервалов, дискриминантный анализ, флеботромбоз, тромбоз эмболия легочной артерии.

DOI 10.14258/izvasu(2016)1-33

Введение. Острые венозные тромбозы нижних конечностей — важнейшая проблема клинической флебологии из-за высокой распространенности и опасности развития тромбоз эмболия легочной артерии (ТЭЛА) [1–3]. Данная патология сложна в отношении как тактики, так и стратегии лечения. Выбор консервативной терапии очень часто бывает недостаточным для лечения и опасным возникновением ТЭЛА [4, 5]. Оперативное лечение в виде тромбэктомии флотизирующего тромба из бассейна нижней полой вены или установки кава-фильтра — далеко не безопасно. Несмотря на четко сформулированные показания к имплантации кава-фильтров и оперативной тромбэктомии, в клинике нередки эмболические события. С другой стороны, отмечено значительное количество случаев тромбоза кава-фильтров, а также эмболизации легочной артерии по ходу и после тромбэктомии из бассейна нижней полой вены. Кроме того, кава-фильтр является инородным телом и с течением времени способен к миграции по нижней полой вене [6–14].

Поэтому очень важна диагностика эмбологенных состояний с использованием доступных и неинвазивных способов и своевременная хирургическая профилактика ТЭЛА [15, 16]. Диагностика ТЭЛА считается сложной, поскольку ее симптомы неспецифичны. Методы инструментальной диагностики сложны и требуют специфического оборудования.

В данной работе была поставлена задача исследовать возможность оценки риска эмболизации венозного тромба при флеботромбозах, используя только результаты простых исследований, доступных в любой клинике.

1. Исходные данные для анализа. Материалом для ретроспективного анализа послужили истории болезни 5256 пациентов, поступивших в отделение сосудистой хирургии в НУЗ «Отделенческая клиническая больница на станции Барнаул ОАО «РЖД» за период с января 2000 года по декабрь 2015 года. Все пациенты имели диагноз «глубокий или поверхностный венозный тромбоз» и были разделены на 4 группы по следующим признакам: пациенты с признаками глубокого флеботромбоза — 3159 случаев; пациенты с признаками поверхностного флеботромбоза — 2097; пациенты с опасностью эмболизации венозного тромба — 1689; пациенты со случившейся эмболизацией венозного тромба в легочную артерию (ТЭЛА) — 356 случаев. Диагноз «флеботромбоз»

Key words: statistical methods of data analysis, the method of confidence intervals, discriminant analysis, phlebotrombosis, pulmonary embolism.

ставился на основании клинических данных, результатах ультразвуковой диагностики, при необходимости — илеокаваграфии и (или) МСКТ-ангиографии. Опасность эмболии венозного тромба оценивалась на основании «Российских клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоз эмболических осложнений» от 2014 года. Наличие тромбоз эмболия легочной артерии устанавливалось по клиническим, лабораторным и инструментальным данным, а также данным компьютерной томографии и ангиопульмонографии. Для анализа использовались результаты стандартного клинического обследования пациента, которые могут быть получены в любом, даже неспециализированном стационаре: сезонность поступления; возраст; пол; индекс массы тела; частота сердечных сокращений; нарушения сердечного ритма (по данным электрокардиографии) и наличие флотации. Лабораторные данные: общий анализ крови (количество лейкоцитов, эритроцитов; уровень гемоглобина; гематокрит; средний объем эритроцита и среднее содержание гемоглобина в эритроците), биохимический анализ (глюкоза крови; общий билирубин; калий и натрий плазмы; мочевины; общий белок; амилаза крови) и анализ гемостаза (активированное парциальное тромбопластиновое время; протромбиновое время; тромбиновое время; растворимый фибрин мономерный комплекс; антитромбин III; фибриноген).

2. Поиск статистически значимых различий.

В силу большой разнородности исходных данных необходимо было провести предварительное статистическое исследование с целью нахождения статистически значимых различий между группами пациентов и оценивания целесообразности исследований при помощи многопараметрических статистических методов.

Выявление статистически значимых различий проводилось на основе метода доверительных интервалов, предложенного Нейманом. При этом в расчетах использовалась 95%-ная доверительная вероятность [16].

На основе анализа рассчитанных доверительных интервалов для анализируемых параметров были выявлены характерные для ТЭЛА статистически значимые различия между факторами для пациентов с глубоким флеботромбозом: возраст на дату поступления ($61,32 \pm 3,46$); лейкоциты ($10,58 \pm 1,24$); протромбиновое время ($18,09 \pm 1,64$); тромбиновое время ($36,90 \pm 9,75$); фибриноген ($2,88 \pm 0,92$).

В то же время анализ данных клинического обследования пациентов с поверхностным флеботромбозом на основе доверительных интервалов не выявил значений параметров, характерные для ТЭЛА.

Таким образом, было установлено, что независимое влияние на выявление ТЭЛА имеют 5 параметров, представленных выше, и только при глубоком флеботромбозе.

Далее, на основе метода доверительных интервалов, были выявлены параметры, определяющие статистически значимые различия между глубоким и поверхностным флеботромбозами, представленные в таблице 1.

Таблица 1
Факторы классификации флеботромбоза

Параметр	Доверительный интервал	
	глубокий флеботромбоз	поверхностный флеботромбоз
Индекс массы тела	29,03±0,09	30,16±0,80
Эритроциты	4,53±0,06	4,69±0,08
Гематокрит	40,16±0,56	41,53±0,63
Протромбиновое время, с	15,96±0,44	15,06±0,40

На завершающем этапе анализа при помощи метода доверительных интервалов были выявлены параметры, определяющие статистически значимые различия между наличием и отсутствием ТЭЛА, представленные в таблице 2.

Таблица 2
Факторы определения ТЭЛА

Параметр	Доверительный интервал	
	отсутствие ТЭЛА	наличие ТЭЛА
Возраст на дату поступления	56,14±0,90	61,04±3,03
Лейкоциты (WBC)	8,08±0,24	10,61±1,16
Протромбиновое время, с	15,47±0,32	18,03±1,46
Тромбиновое время, с	20,39±1,31	35,93±8,68

Таким образом, было показано, что с доверительной вероятностью $p = 95\%$ определяются параметры, обладающие статистически значимыми различиями, при группировке историй болезней пациентов по наличию ТЭЛА и видам флеботромбоза.

3. Дискриминантный анализ данных. Целью проведения статистической обработки данных с помощью дискриминантного анализа Фишера являлось

определение списка дискриминирующих симптомов для определенного диагноза и системы линейных уравнений относительно симптомов, определяющих диагноз [16].

В процессе анализа данных для оценки симптомов параметр толерантности был выбран равным 0,01, значение статистики удаления было выбрано нулевым. В процессе работы подстраивался параметр статистики включения. Первоначально он задавался равным 0,01 и увеличивался до тех пор, пока число выделенных дискриминирующих симптомов не оказывалось слишком малым. На каждом этапе рассчитывались значения чувствительности и специфичности. В итоге из всего количества полученных наборов симптомов выбирался тот, который имел отношение чувствительности и специфичности, близкое к оптимальному.

При построении дискриминационной системы линейных классификационных уравнений, разделяющих наличие и отсутствие ТЭЛА вне зависимости от вида флеботромбоза, были выявлены параметры: тромбиновое время, калий, масса тела, индекс массы тела, гематокрит, рост, общий белок, среднее содержание гемоглобина в эритроците, наличие флеботромбоза, амилаза, натрий. При этом чувствительность и специфичность построенной модели равны 100%.

Анализ полученных данных при помощи статистики Уилкса позволил оценить мощность дискриминации текущей модели. Так как значение статистики Уилкса в данном исследовании равно 0,08, то есть близко к 0, то можно сделать вывод о том, что дискриминирующие способности выявленных параметров в комплексе очень высоки. Аналогичная оценка на основании частной статистики Уилкса лямбда показало, что одиночный вклад каждого параметра в дискриминацию между совокупностями незначителен.

При построении дискриминационной системы линейных классификационных уравнений, разделяющих виды флеботромбоза, вне зависимости от вида наличия ТЭЛА был выявлен следующий комплекс параметров: Ритм, Эритроциты, Рост, Глюкоза, Мочевина. При этом чувствительность построенной модели равна 71%, а специфичность — 81%.

При построении дискриминационной системы линейных классификационных уравнений, разделяющих наличие и отсутствие ТЭЛА при глубоком флеботромбозе, был выявлен следующий комплекс параметров: тромбиновое время, масса тела, калий, индекс массы тела, амилаза, гематокрит, рост, общий белок, среднее содержание гемоглобина в эритроците, возраст на дату поступления, фибриноген, средний объем эритроцитов, гемоглобин, лейкоциты. При этом чувствительность и специфичность построенной модели равны 100%.

Анализ полученных данных показал, что дискриминирующие способности выявленных параметров

в комплексе, согласно статистике Уилкса, очень высоки. В то же время в силу того, что частная лямбда Уилкса имеет высокое значение, каждый параметр по отдельности не может быть использован в качестве классификационного параметра.

При построении дискриминационной системы линейных классификационных уравнений, разделяющих наличие и отсутствие ТЭЛА, при поверхностном флеботромбозе были выявлены параметры: протромбиновое время, лейкоциты, гематокрит, возраст на дату поступления, тромбиновое время, растворимый фибрин, мономерный комплекс, мочевины. Однако чувствительность построенной модели равна 97%, а специфичность равна 36%. Соответственно,

найденное соотношение чувствительности к специфичности не дает основания использовать полученную классификационную модель. К тому же дискриминирующие способности выявленных параметров в комплексе, согласно статистике Уилкса, очень низки, что также не дает основания использовать полученную классификационную модель.

Выводы. В результате проведенных исследований, на основе построения базовых статистик и формирования системы линейных классификационных функций, при помощи дискриминатного анализа явилось создание «профиля опасности» тромбоэмболии легочной артерии. Профили опасности наиболее наглядно представляются графически на рисунках 1–3.

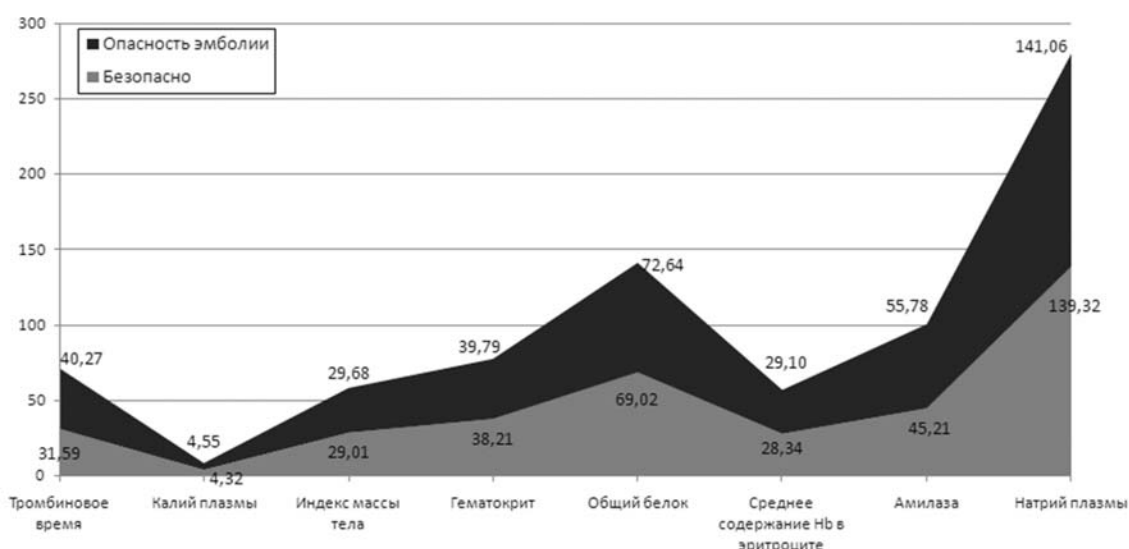


Рис. 1. Профиль опасности тромбоэмболии легочной артерии у всей анализируемой группы пациентов с поверхностным и глубоким флеботромбозом

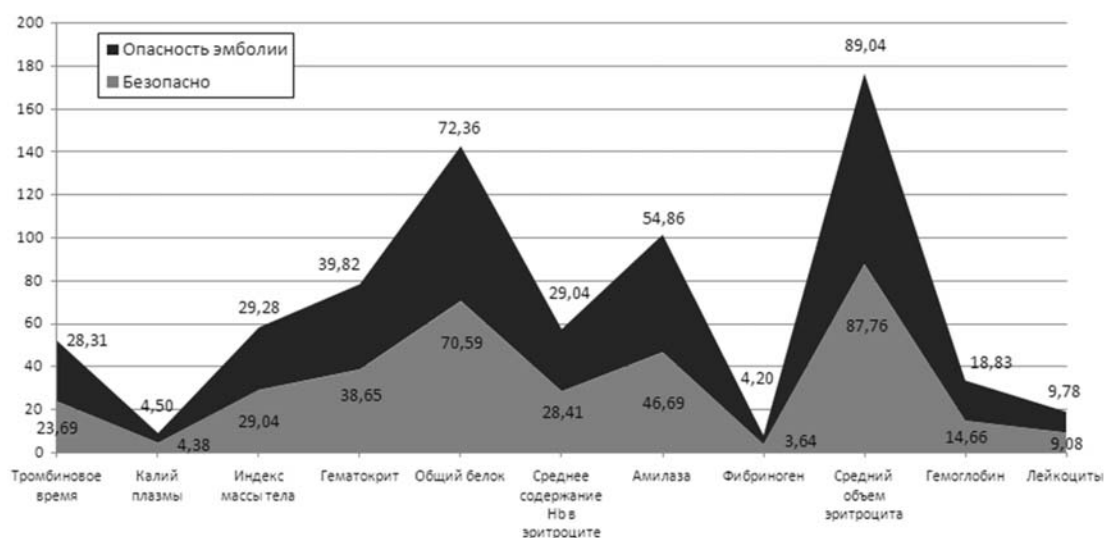


Рис. 2. Профиль опасности тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с глубоким флеботромбозом

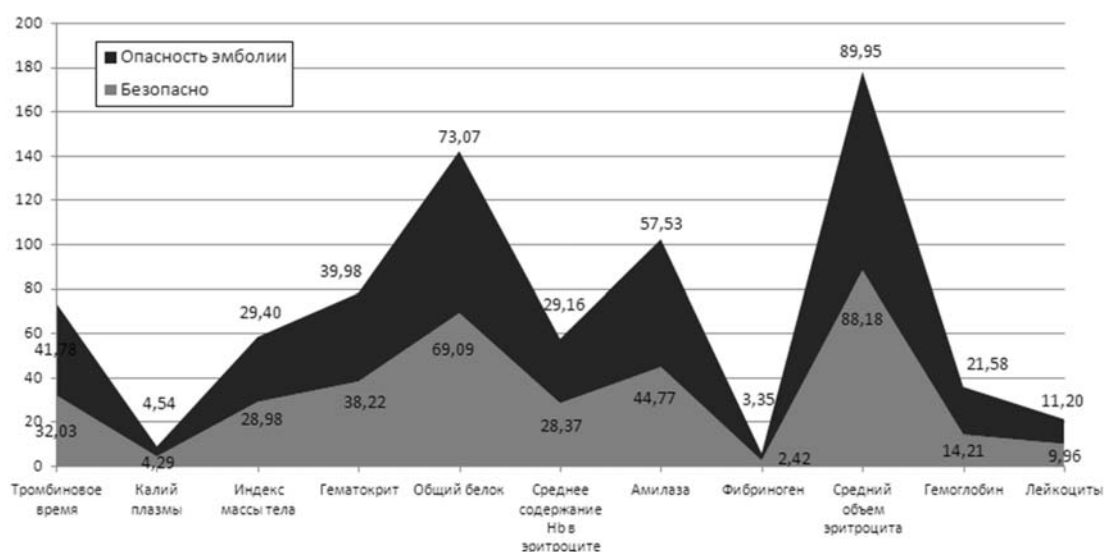


Рис. 3. Профиль опасности наличия флотирующего тромба у пациентов с глубоким флеботромбозом

Таким образом, к основным результатам работы можно отнести следующее:

1. Получена взаимосвязь эмбологенности при флеботромбозе с комплексом доступных клинических и лабораторных факторов.

2. Предварительно составлен «профиль опасности» эмбологенности венозного тромба.

3. Из числа изучаемых параметров поверхностный флеботромбоз не имеет статистически значимых факторов эмбологенности.

Библиографический список

1. Савельев В.С., Кириенко А.И., Золотухин И.А., Андрияшкин А.И. Профилактика послеоперационных венозных тромбоемболических осложнений в российских стационарах (предварительные результаты проекта «Территория безопасности») // Флебология. — 2010. — № 3.
2. Савельев В.С., Кириенко А.И. Клиническая хирургия: национальное руководство : в 3 т. — М., 2010. — Т. 3.
3. Hicks C.W., Glebova N.O., Piazza K.M. et al. VESS27. Venous Thromboembolic Events Following Inferior Vena Cava Resection and Reconstructions: A 15-year Experience // Journal of Vascular Surgery. — 2015. — V. 61, № 6.
4. Ведяшкина О.С., Давыдкин В.И., Махров В.В., Паркина М.И., Щапов В.В. Ультразвуковая диагностика острых венозных тромбозов нижних конечностей // Огарёв-Online. — 2014. — № 14 (28).
5. Засимович В.Н., Назарук А.М., Малащичкий Е.А., Могучий В.В., Борисенко М.Н. Опыт лечения тромбозов глубоких вен системы нижней полой вены в условиях специализированного стационара // Новости хирургии. — 2008. — Т. 16, № 4.
6. Карпенко А.А., Гервазиев В.Б. Взаимоотношения противоэмболических кава-фильтров с сосудистой стенкой и кровотоком в месте его имплантации // Актуальные

- проблемы современной хирургии: материалы Междунар. хир. конгресса, Москва, 22–25 февраля 2003. — М., 2003.
7. Shams I. Iqbal, Azadeh Elmi, Sandeep Hedgire et al. Preliminary experience with option inferior vena cava filter // Vascular and endovascular surgery. — 2013. — V. 47, № 1.
8. John C. Oh, Scott O. Trerotola, Mandeep Dagli et al. Removal of retrievable inferior vena cava filters with computed tomography findings indicating tenting or penetration of the inferior vena cava wall // Journal of Vascular and Interventional Radiology. — 2011. — V. 22, № 1.
9. Perry J.N., Wells I.P. A long term follow-up of Günther vena caval filters. Clin. Radiol. — 1993. — № 48(1).
10. Rajasekhar A., Streiff M.B. Vena cava filters for management of venous thromboembolism: a clinical review // Blood reviews. — 2013. — Т. 27, № 5.
11. Хорев Н.Г., Зайцев С.В., Боярков М.В. Проксимальная миграция фильтра — осложнение или ошибка имплантации // Проблемы клинической медицины. — 2007. — № 2.
12. Hoffer E.K., Mueller R.J., Luciano M.R. et al. Safety and efficacy of the Gunther Tulip retrievable vena cava filter: midterm outcomes // Cardiovascular and interventional radiology. — 2013. — V. 36, № 4.

13. González-Mesaa E., Azumendia P., Marsaca A., et al. Use of a temporary inferior vena cava filter during pregnancy in patients with thromboembolic events // *Journal of Obstetrics & Gynaecology*. — 2015. — V. 35, № 8.

14. Amihai Rottenstreich, Rachel Bar-Shalom, Alan I. Bloom, Yosef Kalish Endovascular infection following inferior vena cava (IVC) filter insertion // *Journal of thrombosis and thrombolysis*. — 2015. — V. 40, № 4.

15. Гмурман В.Е. Теория вероятностей и математическая статистика. — 9-е изд. — М., 2003.

16. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — 3-е изд. — М., 2006.