

УДК 617-089.844: 616.13-089-06-056.7

СРАВНЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЗА ЗОНЫ РЕКОНСТРУКЦИИ НА БРЮШНОЙ АОРТЕ И АРТЕРИЯХ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ НА ОСНОВЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ТРОМБОФИЛИЙ ПО ЛОКУСАМ 455 G/A FGB, 677 C/T MTHFR

Лазаренко В.А.¹, Парфенов Е.И.¹, Чурносов М.И.², Бобровская Е.А.¹, Криворутченко В.Б.¹

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, e-mail: azaroks@mail.ru;

²ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, e-mail: dr.parfy@mail.ru

Проведен сравнительный анализ разработанных математических моделей прогнозирования развития раннего тромбоза зоны реконструкции после операций на брюшной аорте и артериях нижних конечностей в зависимости от клинико-лабораторных показателей и генетических вариантов наследственных тромбозофилий. Проведено изучение двух групп пациентов – больные с развитием ранней тромботической окклюзии после операции на брюшной аорте и артериях нижних конечностей (n=44) и индивидуумов контрольной группы (n=35). Учитывались данные клинико-лабораторных показателей: уровень Д-димера в крови, уровень гомоцистеина в крови и количество тромбоцитов в крови, а также данные генетического типирования этих индивидов по локусам 455 G/A FGB, 677 C/T MTHFR. Было выявлено, что комбинация генетических вариантов 455 A FGB и 677 T MTHFR является фактором риска развития раннего тромбоза зоны реконструкции после операций на брюшной аорте и артериях нижних конечностей. С помощью полученных коэффициентов дискриминантных функций на основе данных о клинико-лабораторных показателях и генетическом анализе и уравнения линейной дискриминальной функции нами разработана математическая модель, которая показала свою эффективность прогнозирования риска развития раннего тромбоза зоны реконструкции. Доказано, что с учетом влияния клинико-лабораторных показателей и генетических данных, она показывает более высокий процент точности прогноза.

Ключевые слова: математическая модель прогнозирования, операции на брюшной аорте и артериях нижних конечностях, тромбоз зоны реконструкции.

COMPARISON OF MATHEMATICAL MODELS OF FORECASTING OF DEVELOPMENT OF THROMBOSIS OF THE RECONSTRUCTION ZONE ON THE AORTA AND LOWER LIMBS ARTERIES DEPENDING ON LABORATORY PARAMETERS AND GENETIC VARIANTS OF THROMBOPHILIA FOR THE LOCI 455 G/A FGB, 677 C/T MTHFR

Lazarenko V.A.¹, Parfenov E.I.¹, Churnosov M.I.², Bobrovskaya E.A.¹, Krivorutchenko V.B.¹

¹Kursk State Medical University, Kursk, e-mail: azaroks@mail.ru;

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education “Belgorod State National Research University” Belgorod, e-mail: dr.parfy@mail.ru

We have done a comparative analysis of the developed mathematical models to predict the development of early thrombosis of the reconstruction zone after operations on the abdominal aorta and arteries of the lower limbs depending upon clinical and laboratory parameters and genetic variants of hereditary thrombophilia. We studied two groups of patients – patients with early thrombotic occlusion after surgery on the abdominal aorta and lower extremity arteries (n=44) and individuals of the control group (n=35). We used the following clinical and laboratory indicators: the level of D-dimer in the blood, level of homocysteine in the blood, the number of platelets in the blood. Also the genetic typing of these individuals for the loci 455 G/A FGB, 677 C/T MTHFR was made. It was found that a combination of a genetic variant FGB 455 A and MTHFR 677 T is a risk factor for the development of early thrombosis of the reconstruction zone after operations on the abdominal aorta and lower extremity arteries. Using the obtained coefficients of discriminant functions based on data on clinical indicators laboratory and genetic analysis and, given equations of linear functions discriminating we have developed a mathematical model that has shown its effectiveness in predicting the risk of early thrombosis of the reconstruction zone. It is proved that taking

into account the influence of clinical and laboratory parameters and genetic data, it shows a higher percentage of forecast accuracy.

Keywords: a mathematical prediction model, operations on the abdominal aorta and arteries of lower extremities, thrombosis of the reconstruction zone.

Хронические облитерирующие заболевания брюшной аорты и артерий нижних конечностей составляют более 20 % всех проявлений сердечно-сосудистой патологии и поражают 2–3 % населения в целом [1]. Тромбоз зоны реконструкции после реваскуляризирующей операции на брюшной аорте и артериях нижних конечностей является особо значимой медико-социальной проблемой [2], поэтому на данный момент актуальной задачей является разработка способов прогнозирования развития этого послеоперационного осложнения [3]. В настоящее время для прогнозирования риска реокклюзии зоны реконструкции в послеоперационном периоде наибольшей популярностью пользуются модели, основанные на оценке воспринимающего русла и степени ишемии конечности [4]. В нашей работе в изучаемых группах достоверной значимости по этим показателям получено не было, что позволяет задуматься о необходимости введения дополнительных параметров в модель прогнозирования развития тромбоза зоны реконструкции.

Цель и задачи: разработать математическую модель прогнозирования риска развития ранней тромботической окклюзии зоны реконструкции с использованием дискриминантного анализа в зависимости от клинико-лабораторных показателей и генетических вариантов наследственных тромбофилий и сравнить их эффективность.

Материалы и методы. Проведено изучение двух групп пациентов – больные с развитием ранней тромботической окклюзии после операции на брюшной аорте и артериях нижних конечностей (n=44) и индивидуумов контрольной группы (n=35). Выполнялась лабораторная диагностика (клинический анализ крови, биохимический анализ крови с липидным профилем, коагулограмма – протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбиновое время, тромбиновое время, уровень фибриногена в крови; исследование крови на маркеры тромбофилии: Д-димер, гомоцистеин, антитромбин III). Исследование полиморфизма проводили с помощью методов полимеразной цепной реакции с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров с последующим анализом полиморфизма генов по локусам 677 C/T *MTHFR*, 455 G/A *FGB* методом TaqMan зондов с помощью real-time ПЦР. Статистическую и математическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6,0 и APSampler.

Результаты исследования. Анализировались результаты клинико-лабораторных показателей, позволяющие дискриминировать индивидов на две группы [5]. Для этих двух групп пациентов получены две дискриминантные функции (табл. 1), которые включают следующие клинико-лабораторные показатели: уровень Д-димера в крови, уровень гомоцистеина в крови и количество тромбоцитов в крови. Вышеупомянутые клинико-лабораторные показатели имеют более высокий уровень у пациентов с ранним тромбозом зоны реконструкции в отличие от контрольной группы. Не смотря на то, что показатель Д-димер является маркером свершившегося тромбоза, его уровень статистически достоверно отличался в исследуемых группах, и дальнейший математический анализ показал возможность использования его для разработки модели прогнозирования, в отличие от других маркеров тромбофилий, таких как протеины С и S, активность FVIII и др., где не было получено статистически достоверных отличий в изучаемых группах.

Таблица 1

Коэффициенты линейных дискриминантных функций для больных с ранним тромбозом зоны реконструкции и контрольной группы

Признаки	Больные с ранним тромбозом зоны реконструкции (n=44)	Контрольная группа (n=35)
Уровень гомоцистеина в крови, мкмоль/л	1,6983	1,1212
Уровень Д-димера в крови, мкг/мл	2,9453	0,3940
Количество тромбоцитов в крови, $\times 10^9$ /л	0,1411	0,1115
Константа	-38,2884	-19,9638

С помощью полученных коэффициентов дискриминантных функций, на основе данных об уровне Д-димера в крови, уровне гомоцистеина в крови и количестве тромбоцитов в крови можно определить принадлежность пациента либо к группе с высоким риском развития раннего тромбоза зоны реконструкции после реваскуляризирующей операции на брюшной аорте и артериях нижних конечностей, либо к группе индивидов низкого риска.

Уравнение линейной дискриминантной функции (ЛДФ) имеет следующий вид [6]:

$$y = a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \dots + a_nx_n + C,$$

где x_i – информативные признаки, a_i – коэффициенты для данных признаков, C – константа.

В нашем случае мы имеем следующее уравнение ЛДФ: 1) для отнесения в группу больных с ранним тромбозом зоны реконструкции после операции на брюшной аорте и артериях нижних конечностей

$$y = -38,2884 + 1,6983x_1 + 2,9453x_2 + 0,1411x_3,$$

2) для отнесения в контрольную группу (индивиды без признаков облитерирующих заболеваний аорты и артерий нижних конечностей)

$$y = -19,9638 + 1,1212x_1 + 0,394x_2 + 0,1115x_3,$$

где x_1 – уровень гомоцистеина в крови (мкмоль/л), x_2 – уровень Д-димера в крови (мкг/мл), x_3 – количество тромбоцитов в крови ($\times 10^9$ /л).

После подстановки значений соответствующих показателей конкретного пациента в вышеуказанные уравнения ЛДФ, рассчитываются новые признаки – y . Для какой группы (больные с ранним тромбозом зоны реконструкции или контрольная группа) новый признак y является максимальным, в ту группу следует отнести пациента [7].

Максимальное значение нового признака y для данного пациента, полученное при расчётах в уравнении ЛДФ, для больных с ранним тромбозом зоны реконструкции, позволяет отнести этого пациента в группу с высоким риском раннего тромбоза в зоне реконструкции.

Для увеличения процента правильных дискриминаций в группу больных с ранним тромбозом зоны реконструкции после операции на брюшной аорте и артериях нижних конечностей мы дополнительно использовали данные генетического тестирования этих индивидов по локусам 455 G/A *FGF*, 677 C/T *MTHFR*. Ранее нами было выявлено, что комбинация генетических вариант 455 A *FGF* и 677 T *MTHFR* является фактором риска развития раннего тромбоза зоны реконструкции после операций на брюшной аорте и артериях нижних конечностей (OR=4,0).

Для исследуемых групп пациентов получены две дискриминантные функции, которые включают следующие генетические и клиничко-лабораторные показатели: генетические варианты по локусам 455 G/A *FGF* и 677 C/T *MTHFR*, уровень Д-димера, гомоцистеина в крови, количество тромбоцитов в крови, уровень фибриногена, антитромбина III, ЛПНП и ЛПВП в крови.

Таблица 2

Параметры линейных дискриминантных функций для больных с ранним тромбозом зоны реконструкции и контрольной группы с учетом генетических факторов

Признаки	Больные с ранним тромбозом зоны реконструкции (n=44)	Контрольная группа (n=35)
Генетические варианты по локусам 455 G/AFGB, 677 C/TMTHFR(1-Комбинация аллелей 455 AFGBi677 TMTHFR,2- Другие комбинации генетических вариант по локусам455 G/AFGi677 C/TMTHFR)	8,549	6,1074
Уровень Д-димера в крови, мкг/мл	5,193	1,6767
Уровень гомоцистеина в крови, мкмоль/л	1,733	1,0168
Количество тромбоцитов в крови, $\times 10^9$ /л	0,154	0,1197
Уровень фибриногена в крови, г/л	3,796	2,8396
Уровень антитромбина III в крови, %	0,735	0,6612
Уровень ЛПНП в крови, ммоль/л	1,255	2,4880
Уровень ЛПВП в крови, ммоль/л	8,135	6,1074
Константа	-101,554	-71,4118

В данном случае мы имеем следующие уравнения ЛДФ: 1) для отнесения в группу больных с ранним тромбозом зоны реконструкции после операции на брюшной аорте и артериях нижних конечностей

$$y = -101,554 + 8,549x_1 + 5,193x_2 + 1,733x_3 + 0,154x_4 + 3,796x_5 + 0,735x_6 + 1,255x_7 + 8,135x_8,$$

2) для отнесения в контрольную группу (индивиды без признаков облитерирующих заболеваний аорты и артерий нижних конечностей)

$$y = -71,4118 + 6,1074x_1 + 1,6767x_2 + 1,0168x_3 + 0,1197x_4 + 2,8396x_5 + 0,6612x_6 + 2,4880x_7 + 6,1074x_8,$$

где x_1 – генетический полиморфизм 455 G/A FGB, 677 C/T MTHFR (1 – комбинация аллелей 455 A FGB и 677 T MTHFR, 2 – другие комбинации генетических вариант по локусам 455 G/A FGB и 677 C/T MTHFR), x_2 – уровень Д-димера в крови (мкг/мл), x_3 – уровень

гомоцистеина в крови (мкмоль/л), x_4 – количество тромбоцитов в крови ($\times 10^9$ /л), x_5 – уровень фибриногена в крови (г/л), x_6 – уровень антитромбина III в крови (%), x_7 – уровень ЛПНП в крови (ммоль/л), x_8 – уровень ЛПВП в крови (ммоль/л).

Подставляем значения соответствующих показателей конкретного пациента в вышеуказанные уравнения ЛДФ, рассчитываем значение y . Для какой группы (больные с ранним тромбозом зоны реконструкции или контрольная группа) значение y является максимальным, в ту группу следует отнести пациента [6].

В среднем процент правильных дискриминаций в группу больных с ранним тромбозом зоны реконструкции после операции на брюшной аорте и артериях нижних конечностей и в контрольную группу на основе данных о генетических вариантах по локусам 455 G/A *FGF3*, 677 C/T *MTHFR* и клинико-лабораторных показателях (уровень Д-димера, гомоцистеина в крови, количество тромбоцитов в крови, уровень фибриногена, антитромбина III, ЛПНП и ЛПВП в крови) составляет 97,47 % (по сравнению с 93,67 % в ЛДФ без учета генетических вариантов).

Например, у больного И. по данным молекулярно-генетического обследования выявлены генотипы 455GA *FGF3* и 677 CT *MTHFR* (2), при лабораторном исследовании во время подготовки к реконструктивной операции на артериях нижних конечностей выявлены следующие показатели: уровень Д-димера в крови – 2,3 мкг/мл; уровень гомоцистеина в крови – 16,2 мкмоль/л; количество тромбоцитов в крови – 315×10^9 /л; уровень фибриногена в крови – 4,7 г/л; уровень антитромбина III в крови – 101,3 %; уровень ЛПНП в крови – 2,9 ммоль/л; уровень ЛПВП в крови – 0,95 ммоль/л. Подставляем эти значения признаков в два вышеуказанных уравнения ЛДФ и находим в каждом уравнении новый признак y .

y для больных с ранним тромбозом зоны реконструкции после операции на брюшной аорте и артериях нижних конечностей

$$y = -101,554 + 8,549x_1 + 5,193x_2 + 1,733x_3 + 0,154x_4 + 3,796x_5 + 0,735x_6 + 1,255x_7 + 8,135x_8 = -101,554 + 8,549 \times 2 + 5,193 \times 2,3 + 1,733 \times 16,2 + 0,154 \times 315 + 3,796 \times 4,7 + 0,735 \times 101,3 + 1,255 \times 2,9 + 8,135 \times 0,95 = 107,737$$

$$y \text{ для контрольной группы} = -71,4118 + 6,1074x_1 + 1,6767x_2 + 1,0168x_3 + 0,1197x_4 + 2,8396x_5 + 0,6612x_6 + 2,4880x_7 + 6,1074x_8 = -71,4118 + 6,1074 \times 2 + 1,6767 \times 2,3 + 1,0168 \times 16,2 + 0,1197 \times 315 + 2,8396 \times 4,7 + 0,6612 \times 101,3 + 2,4880 \times 2,9 + 6,1074 \times 0,95 = 92,18$$

Максимальное значение нового признака y для данного пациента, полученное при расчётах в уравнении ЛДФ для больных с ранним тромбозом зоны реконструкции, позволяет отнести этого пациента в группу с высоким риском раннего тромбоза в зоне реконструкции.

Дальнейшее амбулаторное наблюдение за больным выявило развитие тромбоза в зоне пластики бедренной артерии через 3 месяца после операции.

Другой пример, у больного Д. по данным молекулярно-генетического обследования выявлены генотипы 455GG *FGB* и 677 CC *MTHFR* (1), при лабораторном исследовании во время подготовки к реконструктивной операции на артериях нижних конечностей выявлены следующие показатели: уровень Д-димера в крови – 0,35 мкг/мл; уровень гомоцистеина в крови – 9,7 мкмоль/л; количество тромбоцитов в крови – 202×10^9 /л; уровень фибриногена в крови – 3,84 г/л; уровень антитромбина III в крови – 107 %; уровень ЛПНП в крови – 2,27 ммоль/л; уровень ЛПВП в крови – 1,15 ммоль/л. Подставляем эти значения признаков в два вышеуказанных уравнения ЛДФ и находим в каждом уравнении новый признак y .

y для больных с ранним тромбозом зоны реконструкции после операции на брюшной аорте и артериях нижних конечностей

$$y = -101,554 + 8,549x_1 + 5,193x_2 + 1,733x_3 + 0,154x_4 + 3,796x_5 + 0,735x_6 + 1,255x_7 + 8,135x_8 = -101,554 + 8,549 \times 1 + 5,193 \times 0,35 + 1,733 \times 9,7 + 0,154 \times 202 + 3,796 \times 3,84 + 0,735 \times 107 + 1,255 \times 2,27 + 8,135 \times 1,15 = 62,16$$

$$y \text{ для контрольной группы} = -71,4118 + 6,1074x_1 + 1,6767x_2 + 1,0168x_3 + 0,1197x_4 + 2,8396x_5 + 0,6612x_6 + 2,4880x_7 + 6,1074x_8 = -71,4118 + 6,1074 \times 1 + 1,6767 \times 0,35 + 1,0168 \times 9,7 + 0,1197 \times 202 + 2,8396 \times 3,84 + 0,6612 \times 107 + 2,4880 \times 2,27 + 6,1074 \times 1,15 = 63,65$$

Полученные при расчётах в уравнении ЛДФ значения нового признака y для данного пациента выше для индивидов контрольной группы, что позволяет отнести этого пациента в группу с низким риском развития раннего тромбоза зоны реконструкции. Дальнейшее наблюдение за пациентом в течение 6 месяцев не выявило тромботической окклюзии бедренно-подколенного шунта.

Выводы. Разработанная нами модель прогнозирования риска развития раннего тромбоза зоны реконструкции с учетом влияния клинико-лабораторных показателей и генетических вариантов генов врожденных тромбофилий показывает более высокий процент точности прогноза (97,47 % по сравнению с 93,67 % в ЛДФ без учета генетических вариантов). Это дает возможность более точного выявления больных с повышенным риском развития раннего тромбоза зоны реконструкции с целью подбора максимально эффективных способов медикаментозной профилактики тромбозов и активного динамического наблюдения за этой группой больных в послеоперационном периоде.

Список литературы

1. Сажинов А.П. Пути улучшения проходимости бедренно-подколенно-берцовых шунтов / А.П. Сажинов, А.В. Лукинский, А.В. Чупин // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2014. – Т. 20, № 1. – С. 141–145.
2. Белов Ю.В. Повторные реконструктивные операции на аорте и магистральных артериях / Ю.В. Белов, А.Б. Степаненко. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2009. – 176 с.
3. Бурков Н.Н. Прогнозирование риска развития тромбозов и стенозов биопротезов «кемангиопротез» путем построения математической модели / Н.Н. Бурков, И.Ю. Журавлева, Л.С. Барбараш // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2013. – № 4. – С. 5–11.
4. Thrombosis of the aorta abdominalis in infants-diagnosis and thrombolytic therapy / U. Krause, H.E. Schneider, M. Webel, T. Paul // *Klinische Padiatrie*. – 2012. – Vol. 224 (3). – P. 179-182.
5. Лабораторные методы исследования системы гемостаза и диагностика нарушений системы гемокоагуляции / Ю.В. Первушин, С.Ш. Рогова, Н.И. Ковалевич, А.А. Козлов, А.Л. Берковский, Т.М. Простакова. – Ставрополь; Москва: Изд-во «Москва», 2009. – 61 с.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ Statistica / О.Ю. Реброва. – Москва: Медиа Сфера, 2006. – 305 с.
7. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов / В.П. Боровиков. – Санкт-Петербург: Питер, 2001. – 650 с.