



УДК 616-009.12:617.7:550.3

© 2016 г. **Н.В. Помыткина**, канд. мед. наук

(Хабаровский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова),

**Е.Л. Сорокин**, д-р мед. наук

(Хабаровский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова,  
Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск),

**В.В. Егоров**, д-р мед наук

(Хабаровский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова,  
Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, Хабаровск),

**Я.Е. Пашенцев**

(Хабаровский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова)

## **СОЗДАНИЕ АЛГОРИТМА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТРОМБОЗОВ РЕТИНАЛЬНЫХ ВЕН ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ОЦЕНКА ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ**

Проведено исследование с многофакторным анализом параметров системной, регионарной гемодинамики и микроциркуляции глаза в магнитоспокойные и магнитовозмущенные дни у пациентов с гипертонической болезнью. Разработан прогностический алгоритм по выявлению высокого риска тромбоза ретинальных вен у пациентов с гипертонической болезнью в периоды геомагнитной возмущенности.

**Ключевые слова:** прогнозирование тромбоза ретинальных вен, микроциркуляция глаза, геомагнитные возмущения, лазерная доплеровская флоуметрия.

DOI: 10.22250/isu.2016.49.55-61

### **Введение**

Тромбозы ретинальных вен составляют до 60% случаев всей острой сосудистой патологии органа зрения и в 15% случаев становятся причиной инвалидности [1 – 3]. Вследствие этого необходимо выявить факторы риска их возникновения для предупреждения развития данной сосудистой катастрофы. Влияние факторов внешней среды на возникновение названной патологии во многом остается неисследованным [4, 5].

Изменения магнитного поля Земли существенно влияют на функционирование сердечно-сосудистой системы [6, 7]. Важнейшим звеном патогенеза тромбоза ретинальных вен являются нарушения гемодинамики и микроциркуляции в системе глазничной артерии [3, 8]. Мы предположили, что геомагнитные возмущения способны изменять системный и регионарный кровоток, а также приводить к манифестации заболевания. В результате исследований нами были выяв-

лены характерные изменения системной и регионарной гемодинамики и микроциркуляции глаза как у пациентов с тромбозами ретинальных вен, так и у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) при геомагнитных возмущениях [9 – 13].

### **Цель и методы исследования**

Цель – разработка прогностического алгоритма для выявления риска возникновения тромбозов ретинальных вен у пациентов с гипертонической болезнью при геомагнитных возмущениях.

Проведено сравнительное изучение параметров системной и регионарной гемодинамики и микроциркуляции глаза при магнитоспокойной обстановке и при геомагнитных возмущениях у 1512 пациентов, страдающих гипертонической болезнью 1-4 стадий. Возраст обследуемых варьировал от 51 до 85 лет. Преобладали женщины – 907 чел. (60%), мужчины составили 605 чел. (40%). При офтальмологическом обследовании исходно у них были выявлены гипертоническая ангиопатия или гипертонический ангиосклероз.

Все они проходили динамическое наблюдение в течение трех лет. У 391 из них развился тромбоз ретинальных вен.

В качестве параметров системной гемодинамики исследовались частота сердечных сокращений, систолическое, диастолическое, среднее динамическое артериальное давление, индекс Керде (характеризующий вегетативный баланс), продолжительность задержки дыхания на выдохе (определяющая кислородную обеспеченность организма). Параметры регионарной гемодинамики, характеризующие состояние кровотока в глазничной артерии, оценивались по данным, полученным при проведении ультразвуковой доплерографии надблоковой артерии с помощью доплерографа «Hadesco» DVM 4200 (Japan). Параметры микроциркуляции в системе глазничной артерии определялись при помощи контактной транссклеральной лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на компьютеризированном анализаторе капиллярного кровотока ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Москва) [14, 15]. Для моделирования реакции микроциркуляторного русла на стресс проводилась функциональная фармакологическая инстилляционная проба 10% раствором ирифрина,  $\alpha_1$ -адреномиметиком, аналогом норадреналина [10].

Сведения о состоянии магнитного поля Земли были получены из информационных источников – Хабаровского краевого гидрометеоцентра и на сайте ИЗМИРАНа [<http://forecast.izmiran.ru>]. Для оценки геомагнитной обстановки использовался  $K_p$ -индекс, объективно характеризующий колебания магнитного поля Земли за трехчасовой интервал времени. Применялась международная классификация: при значениях  $K_p < 2$  магнитное поле Земли характеризовалось как спокойное; при  $K_p = 2$  или 3 – слабо возмущенное; при  $K_p = 4$  – возмущенное, при  $K_p = 5$  или 6 – магнитная буря; при  $K_p \geq 7$  – большая магнитная буря.

Была проведена оценка влияния геомагнитных возмущений на состояние местного и системного кровотока.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета «IBM SPSS Statistics Version 20». Для определения риска возникновения тромбоза ретинальных вен была построена модель множественной линейной регрессии.

## Результаты и обсуждение

Всего математической обработке было подвергнуто 78 исследуемых признаков: 12 параметров системной гемодинамики, 10 – регионарной гемодинамики, 56 – регионарной микроциркуляции. Проведенный анализ выявил прогностическую значимость 30 из них.

Было сформировано две группы пациентов: обучающая (1434 человека) и экзаменационная (78 человек).

На основе обучающей группы был сформирован прогностический алгоритм. Возраст обследуемых в этой группе варьировал от 53 до 85 лет. Женщин было 865, мужчин – 569.

В результате статистического анализа полученных данных нами был установлен ряд закономерностей, позволяющих создать систему выявления риска возникновения тромбоза ретинальных вен при геомагнитных возмущениях у пациентов с гипертонической болезнью.

Для определения риска возникновения тромбоза ретинальных вен была проанализирована зависимость между полученными значениями параметров и случаями возникновения тромбозов ЦВС и ее ветвей у пациентов с ГБ [16]. Для этого нами был получен коэффициент риска такого вида:

$$Y = \frac{\sum_{k=1}^{30} \beta_k x_k}{\sum_{k=1}^{30} \beta_k x_k^{kp}}, \quad (1)$$

где  $Y$  – уровень риска;  $k$  – номер признака;  $\beta$  – вес признака в модели;  $x$  – значение признака;  $x^{kp}$  – критическое значение признака. Значения параметров модели, коэффициентов регрессии  $\beta$  оценивали по методу наименьших квадратов. Найденные веса признаков и их критические значения представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, наиболее высокий вес фактора в модели оказался у следующих параметров: при  $Kp < 4$  – систолическое арт. давление более 150 мм рт.ст.; линейная скорость кровотока в надблоковой артерии – от 11,5 см/сек и менее; снижение показателя микроциркуляции после пробы на 32% и более; при  $Kp \geq 4$  – повышение диастолического артериального давления на 18% и более; уменьшение индекса Керде на 120% и более; увеличение показателя микроциркуляции после пробы на 24% и более; увеличение амплитуды миогенных колебаний после пробы на 10,5% и более [6 – 9].

Таким образом, алгоритм прогнозирования имеет следующий вид:

- 1) для конкретного пациента измеряются все 30 параметров из табл. 1;
- 2) по формуле (1) находится уровень риска  $Y$ ;
- 3) если  $Y$  превышает значение отсечения, равное 1,05 (значение отсечения находится с использованием ROC-анализа, см. ниже) дается прогноз, что у конкретного пациента имеется высокий риск формирования тромбоза ретинальных вен, в противном случае прогнозируется низкий риск возникновения тромбоза.

Таблица 1

№ п/п	Критическое значение признака	Вес фактора в модели	$\beta_{кx}^{кР}$
Показатели системной гемодинамики, $Kp < 4$			
1.	Систолическое артериальное давление $> 150$ мм рт. ст.	1,64	246,0
2.	Диастолическое артериальное давление $> 86,5$ мм рт. ст.	1,06	91,69
3.	Частота сердечных сокращений $> 83,5$ уд./мин.	1,02	85,17
4.	Индекс Керде $> 16$ .	0,98	15,68
Показатели системной гемодинамики, $Kp \geq 4$			
5.	Повышение систолического артериального давления $\geq 15\%$ .	1,42	21,3
6.	Повышение диастолического артериального давления $\geq 18\%$ .	1,67	30,06
7.	Число сердечных сокращений $< 63$ уд./мин.	1,37	86,31
8.	Уменьшение индекса Керде $\geq 120\%$ , с положительных до отрицательных значений.	1,62	19,44
9.	Уменьшение продолжительности задержки дыхания при выдохе $\geq 26,5\%$ .	0,53	14,05
Показатели регионарной гемодинамики, $Kp < 4$			
10.	Линейная скорость кровотока в надблоковой артерии $\leq 11,5$ см/с.	1,72	19,78
11.	Пульсационный индекс $\geq 4,9$ .	1,26	6,17
Показатели регионарной гемодинамики, $Kp \geq 4$			
12.	Снижение линейной скорости кровотока в надблоковой артерии $\geq 30,1\%$ .	1,58	47,56
13.	Снижение объемной скорости кровотока в надблоковой артерии $\geq 46,4\%$ .	0,46	21,34
14.	Увеличение пульсационного индекса в надблоковой артерии $\geq 18,2\%$ .	1,35	24,57
Показатели регионарной микроциркуляции, $Kp < 4$			
15.	Снижение показателя микроциркуляции после пробы $\geq 32\%$ .	1,74	55,68
16.	Уменьшение объемного кровенаполнения ткани после пробы $\geq 15,6\%$ .	0,57	8,89
17.	Повышение нейрогенного тонуса после пробы $\geq 16\%$ .	1,04	16,64
18.	Повышение миогенного тонуса после пробы $\geq 14,7\%$ .	0,92	13,52
19.	Уменьшение показателя шунтирования после пробы $\geq 10,5\%$ .	0,48	5,04
Показатели регионарной микроциркуляции, $Kp \geq 4$			
20.	Увеличение показателя микроциркуляции после пробы $\geq 24\%$ .	1,72	41,28
21.	Уменьшение показателя микроциркуляции после пробы $\geq 23\%$ .	1,56	35,88
22.	Уменьшение сатурации кислорода после пробы $\geq 12\%$ .	0,63	7,56
23.	Уменьшение амплитуды нейрогенных колебаний после пробы $\geq 20,3\%$ .	0,68	13,80
24.	Увеличение амплитуды нейрогенных колебаний после пробы $\geq 15,6\%$ .	0,94	14,66
25.	Уменьшение амплитуды миогенных колебаний после пробы $\geq 24,6\%$ .	1,32	32,47
26.	Увеличение амплитуды миогенных колебаний после пробы $\geq 10,5\%$ .	1,63	17,12
27.	Повышение нейрогенного тонуса после пробы $\geq 14\%$ .	0,94	13,16
28.	Уменьшение нейрогенного тонуса после пробы $\geq 13\%$ .	0,37	4,81
29.	Повышение миогенного тонуса после пробы $\geq 33\%$ .	0,68	22,44
30.	Уменьшение миогенного тонуса после пробы $\geq 10,8\%$ .	0,79	8,53

Значение отсечения и прогностические качества полученной модели оценивались с применением ROC-анализа [17]. Для этого использовались: чувствительность, специфичность и площадь под ROC-кривой (рис. 1). Чувствительность модели – это доля истинно положительных случаев, которые были правильно иден-

тифицированы алгоритмом. Специфичность – доля истинно отрицательных случаев, которые были правильно идентифицированы алгоритмом.

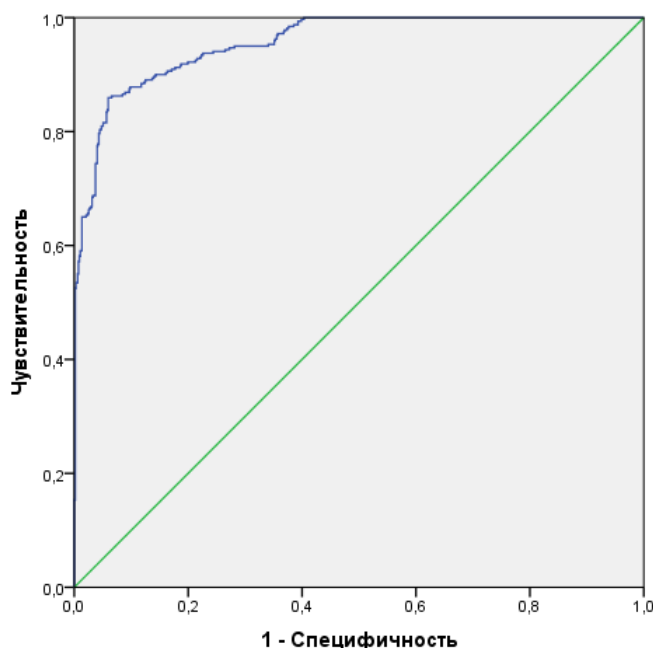


Рис. 1. ROC кривая для обучающей группы пациентов.

Исходя из требования максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели, было получено значение отсечения, равное 1,05, при этом чувствительность составила 89%, специфичность – 94%. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,95, что классифицируется как предсказания отличного качества. Результаты (кривая для обучающей группы пациентов) представлены в табл. 2, где  $a$  – непараметрический случай;  $b$  – нулевая гипотеза, истинная площадь равна 0,5.

Таблица 2

Площадь	Стд. ошибка <sup>a</sup>	Асимптотическая знч. <sup>b</sup>	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,948	0,011	0,000	0,927	0,970

Далее было проведено исследование эффективности разработанного прогностического алгоритма на экзаменационной группе пациентов. Для этого проведено обследование 78 человек: 36 мужчин и 42 женщин в возрасте от 51 до 84 лет, страдающих ГБ более трех лет и получающих гипотензивные препараты. Из представленной совокупности у 21 пациента (27%, 13 женщин и 8 мужчин) отмечались значения показателя уровня риска более 1,05 (от 1,06 до 2,54) и прогнозировался высокий риск формирования ТРВ при  $Kp \geq 4$ . При последующем наблюдении в течение трех лет оказалось, что у 17 пациентов развился ТРВ (у 7 – тромбоз ЦВС, у 10 – тромбоз ветвей ЦВС).

Следовательно, чувствительность алгоритма составила 88%, специфичность – 90% (рис. 2).

Площадь под ROC-кривой (AUC) равна 0,93, что классифицируется как предсказания отличного качества. Результаты (кривая для экзаменационной

группы пациентов) представлены в табл. 3, где  $a$  – непараметрический случай;  $b$  – нулевая гипотеза, истинная площадь равна 0,5.

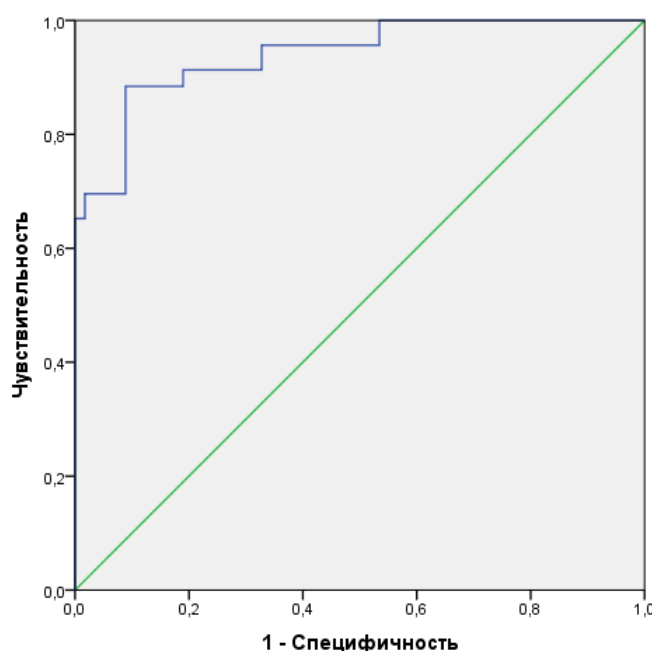


Рис. 2. ROC кривая для экзаменационной группы пациентов.

Таблица 3

Площадь	Стд. ошибка <sup>a</sup>	Асимптотическая зчч. <sup>b</sup>	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,934	0,034	0,000	0,869	0,998

Разработанная система оценки риска возникновения тромбоза ретинальных вен у пациентов с гипертонической болезнью при геомагнитных возмущениях показала высокую эффективность. Она может применяться в клинической практике для выявления пациентов группы риска с целью проведения первичной профилактики.

### Заключение

На основании длительного динамического наблюдения большой совокупности пациентов с гипертонической болезнью выявлен ряд признаков высокого риска формирования тромбоза ретинальных вен при геомагнитных возмущениях. На их основе был разработан прогностический алгоритм, чувствительность которого составила 88%, специфичность – 90%.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Танковский В.Э. Тромбозы вен сетчатки. – М.: Медицина, 2000. – 263 с.
2. Evans K., Wishart P.K., McGalliard J.N. Neovascular complications after central retinal vein occlusion // Eye. – 1993. – Vol. 7, № 4. – P. 520-524.
3. Quinlan P., Elman M., Bhatt A. et al. The natural course of retinal vein occlusion // Amer. J. Ophthalmol. – 1990. – Vol. 110. – P. 23.
4. Жиров А.Л., Марченко А.Н., Сорокин Е.Л. Влияние гелиотропных факторов на развитие

- острых нарушений венозного кровообращения у жителей Приамурья // Вопросы офтальмологии: матер. науч.-практ. конф. – Красноярск, 2001. – С. 141-142.
5. Семак Г.Р. Факторы риска возникновения тромбозов ретинальных сосудов // Новое в офтальмологии: матер. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Одесса, 2005. – С. 207-208.
  6. Гурфинкель Ю.И. Ишемическая болезнь сердца и геомагнитная активность: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2002. – 36 с.
  7. Марченко Т.К. Влияние гелиогеофизических и метеорологических факторов на организм человека // Физиология человека. – 1998. – № 2. – С. 122-127.
  8. Nayfeh S.S., Zimmerman B., McCarthy M.J., Podhajsky P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion // Amer. J. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 131, № 1. – P. 61-77.
  9. Помыткина Н.В., Егоров В.В., Сорокин Е.Л. Влияние геомагнитных возмущений на микроциркуляцию глаза у пациентов с тромбозами ретинальных вен // Офтальмохирургия. – 2010. – № 5. – С. 42-46.
  10. Помыткина Н.В., Сорокин Е.Л. Изучение микроциркуляции глаза у пациентов с тромбозами ретинальных вен при геомагнитных возмущениях // Актуальные проблемы офтальмологии: сб. науч. работ. V Всерос. науч. конф. молодых ученых. – М., 2010. – С. 155-157.
  11. Помыткина Н.В., Сорокин Е.Л. Изучение типов микроциркуляции у пациентов с ретинальными тромбозами // Съезд офтальмологов России, 9-й: тез. докл. – М., 2010. – С. 278.
  12. Помыткина Н.В., Егоров В.В., Сорокин Е.Л. Исследование адаптивных возможностей системы микроциркуляции глаза у пациентов с тромбозами ретинальных вен при геомагнитных возмущениях // Вестник ОГУ. – 2010. – № 12. – С. 194-198.
  13. Помыткина Н.В., Сорокин Е.Л. Прогностическое значение исследования особенностей микроциркуляции глаза у пациентов с тромбозами ЦВС // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии: матер. конф. – М., 2010. – С. 123-125.
  14. Бакшинский П.П., Дроздова Г.А. Вейвлет-анализ общей и глазной микрогемодинамики у больных первичной открытоугольной глаукомой с нормализованным внутриглазным давлением // Глаукома. – 2006. – № 3. – С. 7-15.
  15. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. – М.: Медицина, 2005. – 256 с.
  16. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – СПб.: ВМедА, 2002. – С. 77.
  17. Герасимов А.Н. Медицинская статистика: учебное пособие. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – С. 379.

*Статья представлена к публикации членом редколлегии Ю.М. Перельманом.*

*E-mail:*

*Помыткина Наталья Викторовна – naukakhvmtk@mail.ru;*

*Сорокин Евгений Леонидович – naukakhvmtk@mail.ru;*

*Егоров Виктор Васильевич – naukakhvmtk@mail.ru;*

*Пашенцев Ярослав Евгеньевич – naukakhvmtk@mail.ru.*