

ВОЗМОЖНОСТИ ВЕРИФИКАЦИИ ЭТИОЛОГИИ ЭКССУДАТИВНЫХ ПЛЕВРИТОВ НА ОСНОВЕ МНОГОМЕРНОГО МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

POSSIBILITIES OF VERIFYING THE ETIOLOGY OF EXUDATIVE PLEURISY BASED ON MULTIVARIATE MATHEMATICAL MODELING

**N. Smirnova
E. Trishin
L. Shubin**

Summary. This work analyzes a specific set of clinical data collected from a group of patients suffering from pleural effusions of various etiologies. The aim of the work is to develop profiles of patients with exudative pleuritis. Exudative pleuritis is a complication of other pathologies, most often of an inflammatory nature, resulting in the accumulation of fluid in the pleural cavity. In our study, we identified three study groups: nonspecific parapneumonic pleuritis, tuberculous and metastatic pleuritis. In total, we analyzed 352 cases of exudative pleuritis, and 20 cases of the disease with pneumonia caused by coronavirus infection. To analyze these three groups for a number of selected features, we used the methods of mathematical statistics. A set of variables corresponding to the characteristics of each of the three groups was identified. These characteristics are significantly different and form the profile of the patient with exudative pleuritis.

Keywords: exudative pleuritis, exudate, metastatic pleurisy, differential diagnosis, videothoracoscopy.

Смирнова Наталья Юрьевна

Врач-онколог ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая
больница», г. Ярославль
Tatkabu@mail.ru

Тришин Евгений Валерьевич

Доцент, к.м.н, врач отделения торакальной
хирургии ГБУЗ ЯОКБ, г. Ярославль
yar-torax@rambler.ru

Шубин Леонид Борисович

К.м.н., доцент, кафедра патологической анатомии
ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, г. Ярославль
LBSH@yandex.ru

Аннотация. В данной работе выполнен анализ определенного набора клинических данных, собранных у группы пациентов, страдающих плевральными выпотами различной этиологии.

Цель работы — разработать профили пациентов с экссудативным плевритом для оптимизации диагностического алгоритма при экссудативном плеврите.

Экссудативный плеврит — это синдром, являющийся осложнением других патологий, чаще всего воспалительного характера, в результате чего происходит накопление жидкости в плевральной полости. В нашем исследовании мы выделили три исследуемых группы: неспецифический парапневмонический плеврит, туберкулезный и метастатический плевриты. Всего нами проанализировано 352 случая заболевания экссудативным плевритом, а также 20 случаев заболевания на фоне вирусной пневмонии вызванной коронавирусной инфекцией. Для сопоставления этих трех групп по ряду отобранных признаков, применяли методы математической статистики. В ходе исследования удалось выявить набор переменных, соответствующий характеристикам каждой из трех групп. Эти характеристики достоверно различаются и формируют профиль пациента с экссудативным плевритом.

Ключевые слова: плевральный выпот, экссудат, метастатический плеврит, дифференциальная диагностика, видеоторакоскопия.

Актуальность проблемы

Распространённость экссудативных плевритов в общей популяции продолжает изучаться многими авторами. Такие работы имеют важное значение, так как дают возможность представить масштабы проблемы и оценить нуждаемость в ней пациентов. По данным Всемирной организации здравоохранения

экссудативными плевритами страдают около 3,8% населения в различных регионах земного шара. [2,3, 5,6,7,9,10,12] В нашей стране в общей структуре оказания медицинской помощи в терапевтических стационарах это заболевание составляет от 2,7 до 10% и встречается во всех возрастных группах. [1,2,3] Так, к примеру, согласно данным специальной литературы распространённость туберкулезного плеврита состав-

ляет до 30% от общего числа пациентов страдающих этим заболеванием. [2,6,9,12] Таким образом, проблема экссудативных плевритов лежит намного глубже поверхностных представлений о ней и имеет важное медико-социальное значение. [1,2,3,6,8,9,11,12,13]

При этом, совершенствование методов диагностики этиологической природы плевральных экссудатов на ранней стадии болезни в максимально кратчайшие сроки является важнейшей задачей, которая стоит перед медицинской службой. Прежде всего, вопросы диагностики ложатся на плечи врачей общего профиля: терапевтов, хирургов, врачей общей практики, которые первыми сталкиваются с этими пациентами, и от выбора ими оптимальной тактики и формирования потоков маршрутизации, напрямую зависит дальнейшее развитие заболевания у пациента. [1,2,4,5,7,8, 9,10, 13]

Цель работы

Выявление значимых сходств и различий в исследуемых нами группах пациентов с экссудативным плевритом и разработка для них профилей пациента.

Задачи исследования

Задача № 1. Сопоставить между собой три группы пациентов для выявления достоверных различий между ними.

Задача № 2. Путём анализа зависимостей установить значимые взаимосвязи между выделенными переменными, для того чтобы исключить случайность полученных различий.

Задача № 3. Провести кросс-проверку отобранных переменных для выявления, достоверно значимых.

Задача № 4. Построить профиль пациента для каждой из групп, проводя профильную оценку по результатам факторного анализа.

Материалы и методы

Всего проанализировано 1500 историй болезни пациентов с наличием выпота в плевральной полости, пролеченных в условиях торакальных отделений Ярославской областной онкологической больницы и областной клинической больницы в течение 8 лет, из них отобрано для исследования 352 случая заболевания экссудативным плевритом. Нами прослежены этапы оказания медицинской помощи от момента первого обращения до постановки диагноза.

Проведена систематизация материала: группировка по интересующим признакам и разделение на 3 группы, с целью изучения сходств и различий между этими группами:

Группа № 1 — плеврит, возникший на фоне воспалительных изменений ткани легкого (парапневмонический)- 119 случаев;

Группа № 2 — плеврит метастатического характера — 189 случаев;

Группа № 3 — плеврит туберкулезной этиологии — 38 случаев.

На основании собранных материалов сформирована база данных, которой присвоено название «База данных пациентов с экссудативным плевритом,

пролеченных в ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница и ГБУЗ ЯО Клиническая больница за период с 2009 по 2017 год» (база данных зарегистрирована Федеральной службой по интеллектуальной собственности 15.02.2021г).

Кроме того, была сформирована и включена в исследование ещё одна база данных, получившая название: «База данных пациентов с коронавирусной пневмонией, осложнённой плевральным выпотом». Проанализированы 250 историй болезни пациентов с двусторонними интерстициальными пневмониями за 2020 год, осложненными плевральными экссудатами. Из них отобраны, систематизированы и представлены в виде базы данных лишь 30 случаев, с подтвержденным (с помощью ПЦР- диагностики ДНК коронавируса) диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19 и подошедших по исследуемым параметрам, сформулированным ранее для основной базы данных.

Критериями включения пациентов в исследование служили:

- ♦ все плевральные выпоты, носившие характер экссудативных.

Критерии исключения, не позволяющие включить пациента в дальнейшее исследование, были следующие:

1. посттравматический характер плеврита;
2. выпот транссудативного характера, развившийся на фоне декомпенсации хронических заболеваний внутренних органов: сердечно — сосудистых, нарушений обмена, заболеваний почек и печеночной недостаточности и других;
3. выпоты гнойного характера (гнойный плеврит, эмпиема).

Для каждой из нозологий этапность имеет свои особенности и критические точки принятия решения для выбора тактики диагностического поиска. Например, для:

- ◆ туберкулезных плевритов критической точкой будет являться высевание культуры микобактерий;
- ◆ плевритов метастатической природы — это цитологический анализ жидкости с выявлением в нем атипичных клеток или очагового образования в лёгком;
- ◆ неспецифического плеврита — симптомы, патогномоничные для воспаления легочной ткани: наличие влажных хрипов при аускультации над пораженным участком легкого, выявление участка инфильтрации легочной ткани на рентгенограмме.

Результаты

Полученные результаты исследования мы регистрировали в специально разработанных таблицах и кодировали для дальнейшей компьютерной обработки. Компьютерную обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel. Данные были обработаны при помощи пакета статистических программ STATISTICA (Data analysis software system, Statsoft, Inc. 2014г) версия 10.0.

Мы использовали методы математической статистики для поиска статистически значимых связей и различий в трех группах пациентов с целью выявления индивидуальных закономерностей для каждой из групп.

Затем, на основании полученных данных мы разрабатывали профили пациентов с экссудативными плевритами, согласно изучаемым нозологиям с целью их практического использования для выбора оптимальной лечебной тактики.

В результате исследования выработали две лечебные тактики:

- ◆ консервативное ведение пациента;
- ◆ хирургический метод (лечебно — диагностическая видеоторакоскопия).

Для решения задачи № 1 сопоставляли исследуемые группы для того, чтобы найти и выделить переменные, различающиеся между собой.

Достоверность различий оценивалась с помощью параметрических и непараметрических тестов, в ходе работы мы сравнивали между собой три выделенные нами группы: неспецифический плеврит, туберкулезный и метастатический плевриты.

На следующем этапе было принято решение о необходимости проверки гипотез. Для этого первичная база данных была разделена на составляющие, выполнен отбор первичных данных из выборки, согласно нашим представлениям и ожидаемым результатам, которые мы хотим получить. Проведена проверка гипотез и вычислен p - уровень значимости, p оказался меньше 0,05, что говорит о том, что проверка статистической гипотезы верна.

В результате анализа данных получилось, что из изучаемых 56 признаков, 20 из них достоверно различались.

Для решения задачи № 2 провели анализ зависимостей и вычислением коэффициента корреляции Kendall Tau выявили достоверные взаимосвязи изучаемых признаков, таких признаков было 23.

После того, как было произведена сравнительная оценка по исследуемым группам показателей, было получено представление о математическом разложении достоверно различающихся частот.

Для решения задачи № 3 проводили редукцию данных путём сопоставления значимых корреляций и различий с помощью кросс — проверки. Прибегая к многомерному математическому моделированию, пытаемся решить какие переменные дают нам достоверное сходство и достоверное различие и сопоставить их, для того чтобы опираться на эти переменные при выборе тактики лечения.

С целью проверки устойчивости полученной модели была выполнена кросс- проверка выявленных зависимостей. В ходе кросс- проверки анализом зависимости количество выделенных переменных существенно уменьшилось, совпали только 17 переменных. Все остальные переменные не продемонстрировали достоверных корреляционных взаимодействий.

При решении задачи № 4 на основании полученных данных в ходе кросс — проверки мы построили профили пациентов с неспецифическим воспалительным плевритом, туберкулезным и метастатическим плевритом. Для каждого профиля характерно индивидуальное распределение данных, для того чтобы узнать это распределение мы выполняли кластерный анализ.

Многомерный математический анализ

Результат совокупной оценки представлен в виде дендрограммы — ветвистого древовидного графика, в которой переменные объединяются и упорядочива-

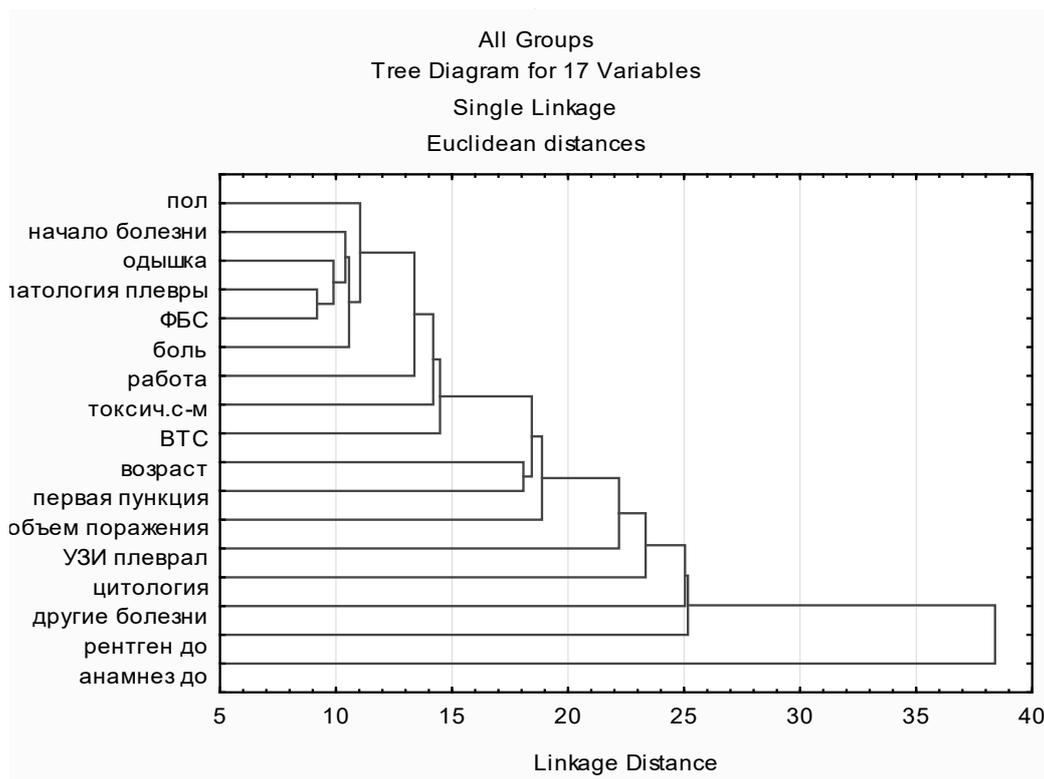


Рис. 1. Дендрограмма для всех групп.

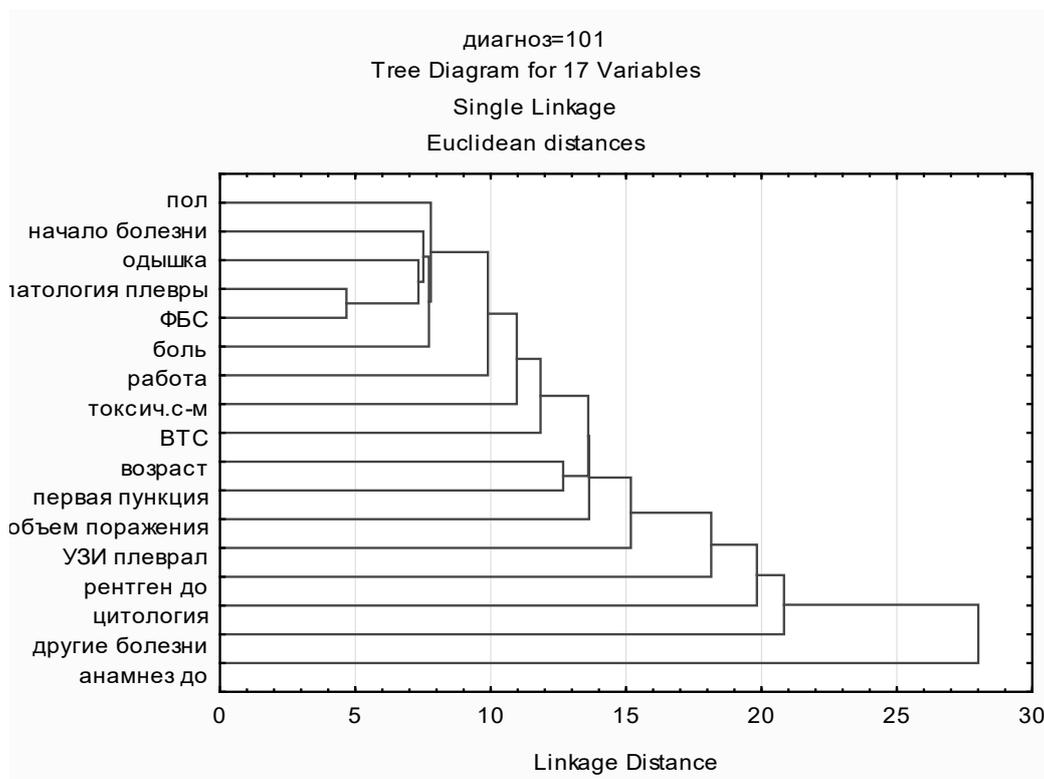


Рис. 2. Дендрограмма для неспецифического плеврита.

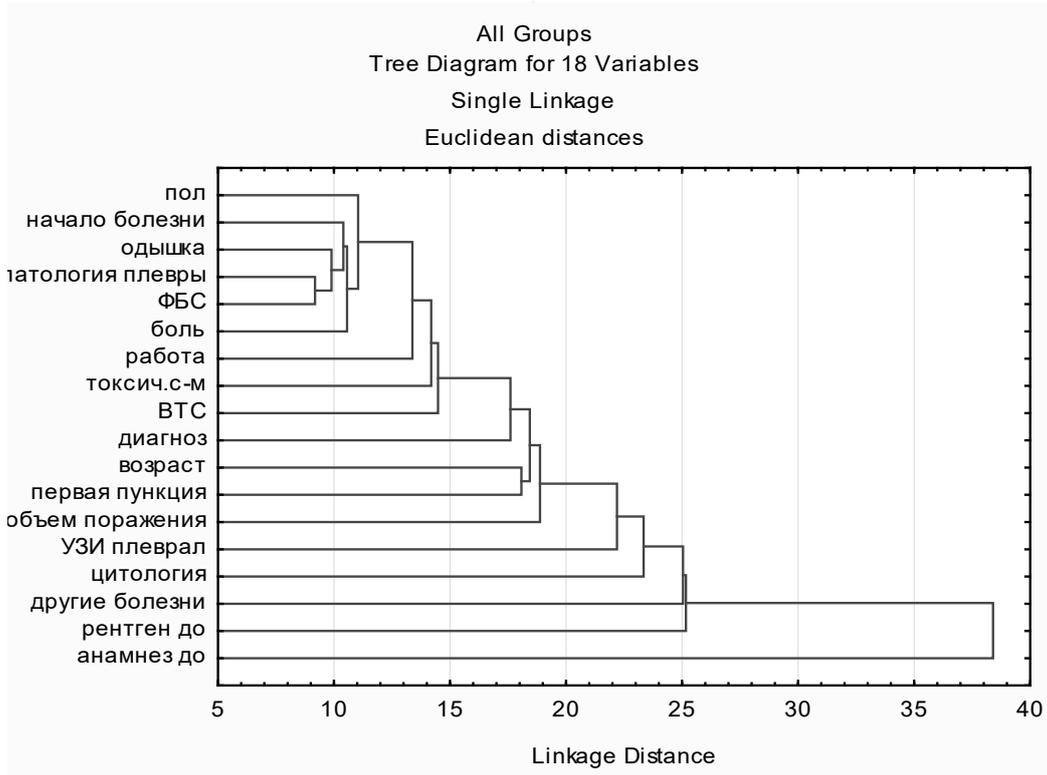


Рис. 3. Дендрограмма для всех групп с добавлением переменной диагноз.

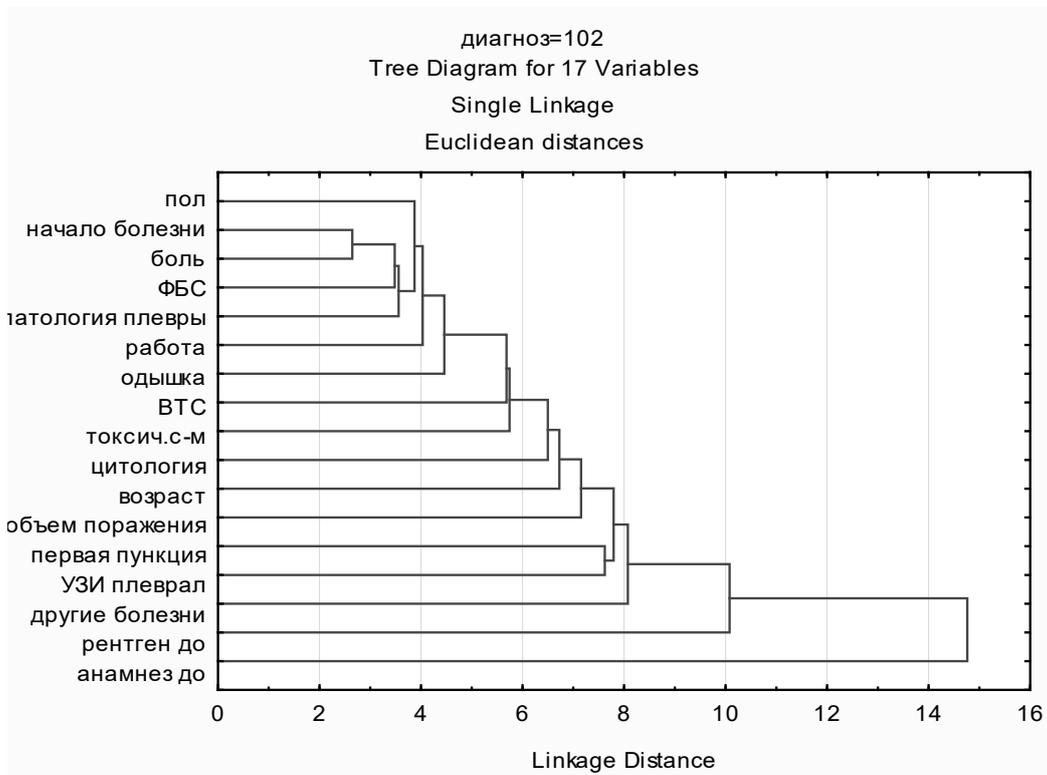


Рис. 4. Дендрограмма для метастатического плеврита.

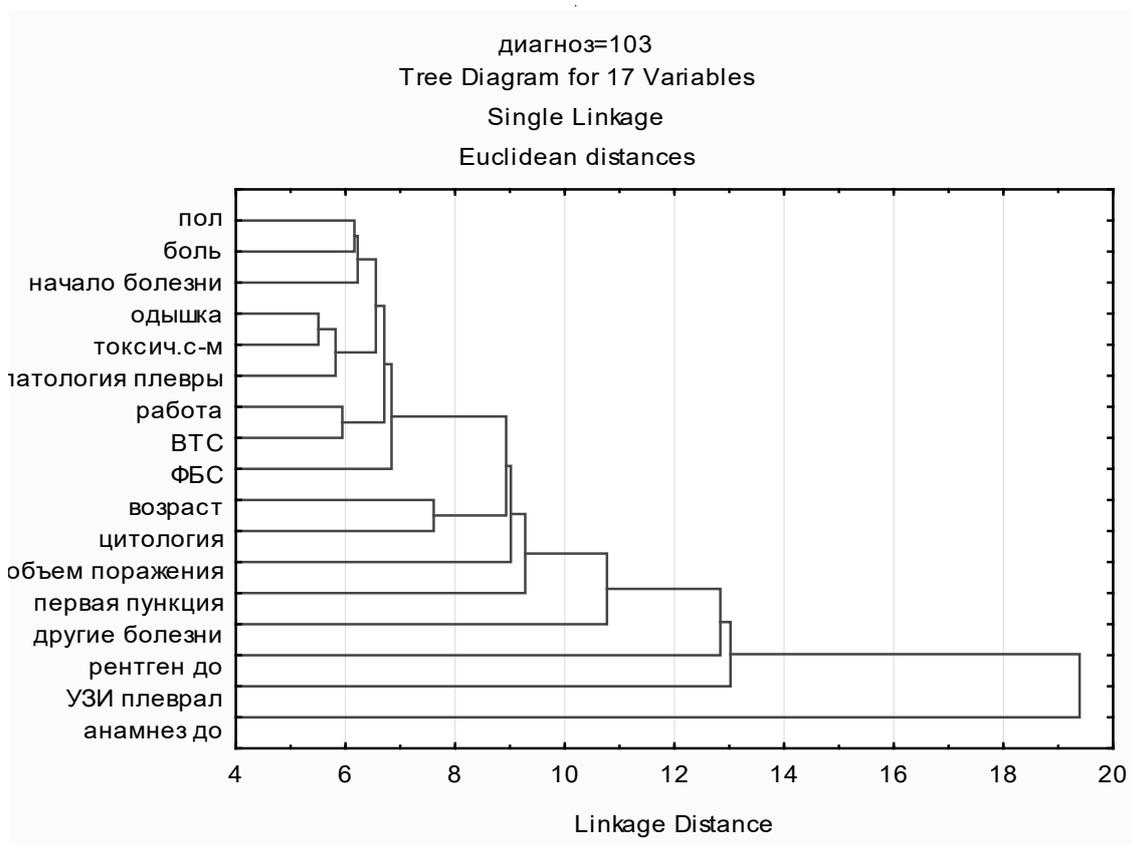


Рис. 5. Дендрограмма для туберкулёзного плеврита.

ются в сравнительно однородные классы на основе попарного сравнения, то есть в кластеры. На первом шаге математического анализа путём перебора всех пар переменных определяется пара наиболее близких переменных, которые объединяются в первичный кластер. Далее к первичному кластеру на каждом последующем шаге присоединяется ближайший к нему кластер и так далее пока не перебираются все кластеры и не объединяются в один большой кластер.

Все переменные, включенные в анализ, являются характеристиками, которые мы изучаем в нашем исследовании и их распределение индивидуально в каждой исследуемой группе. Распределение переменных на дендрограмме связано с каждым типом исследуемой патологии, индивидуально для воспалительной группы, туберкулёза и рака, и по взаимоотношению этих переменных в формировании кластеров все группы различаются между собой. Распределение этих переменных, их взаимосвязи и особенности формирования кластеров хорошо можно проследить на дендрограммах. При оценке характера распределения изучаемых признаков, отраженных на дендрограммах, мы смогли хорошо продемонстрировать эти отличия в виде таблиц и графиков.

При анализе дендрограммы для всех групп (all) и для каждой из трёх в отдельности (воспаление, рак и туберкулёз) и сравнении их между собой мы выявили следующие кластеры и особенности их формирования. На первом шаге кластерного анализа из всех пар объектов определялась пара наиболее близких переменных, которые объединяются в первичный кластер.

В нашем кластерном анализе мы использовали метод одиночной связи (SingleLinkage), который заключался в поиске двух наиболее близких объектов, присоединяющихся друг к другу и присоединяя каждый последующий к ближайшему образуя небольшое число крупных кластеров, которые в итоге, формируют один большой кластер. Этапы формирования кластеров мы сформировали в таблицу по каждой из исследуемых групп.

В группе all на первом месте (кластер № 1,) (рис. 1), как наиболее значимые находятся такие переменные, как «патология плевры» и «ФБС» (фибробронхоскопия).

На рисунке 2 (Рис. 2) представлена дендрограмма, сформированная для неспецифических воспалительных плевритов. Таким образом, видно, что наиболее

значимыми в группе неспецифических воспалительных плевритов, как и для всей выборки в целом (основной процент которой составляет группа воспалительных плевритов в том числе); наиболее важное значение в диагностике приобретают такие переменные как патология плевры и ФБС, а так же набор переменных, достоверно связанных с ними от 1 до 7 кластера, и только на этом этапе присоединяется видеоторакоскопия. Можно утверждать, что уже на этапе до внедрения видеоторакоскопии мы имеем определенный набор переменных, которые характеризуют профиль пациента с неспецифическим экссудативным плевритом.

На рисунке № 3(Рис.3) представлена дендрограмма общая для всех групп, после включения переменной «диагноз». Внедрение переменной «диагноз» в кластерный анализ позволяет сориентироваться в точке разделения кластеров «прилежащих» и «отлежащих». Несимметричное нахождение переменной «диагноз» является косвенным признаком, указывающим на необходимость дальнейшей углубленной диагностической процедуры отдельно по каждой из нозологий.

На рисунке № 4(Рис.4) представлена дендрограмма для метастатических плевритов. Дендрограмма при онкопатологии имеет некоторое сходство с первыми двумя изучаемыми группами (общей для всех групп и для воспалений), но имеет и значительные различия.

Таким образом, мы можем констатировать что для группы метастатических плевритов на первом месте находятся переменные «характер начало болезни» и «болевого синдром», что разительно отличает эту группу от других, исследуемых нами. При этом видеоторакоскопия играет роль только в 7 кластере, и мы опять имеем набор переменных для диагностикума профиля, на этот раз больного онкопатологией.

На рисунке № 5 (Рис. 5) — дендрограмма для туберкулезного плеврита. Дендрограмма в группе туберкулеза абсолютно не похожа ни на одну из сформированных в других группах. Таким образом, мы видим, что в группе туберкулезных плевритов на первом месте находятся переменные под названием «половая принадлежность пациентов» и «болевого синдром», а вот видеоторакоскопия появляется уже в 5 кластере, значительно раньше чем в других группах, что говорит о большей важности этого метода диагностики для этой группы пациентов при формировании профиля больных туберкулезным плевритом.

Обсуждение полученных результатов

В современных публикациях на тему диагностики и лечения экссудативных плевритов, большое внима-

ние отводится инвазивным методам, в частности видеоторакоскопии с биопсией плевры. Большинство работ по этой теме, посвящены роли видеоторакоскопии, а так же технике её выполнения и сопутствующих уточняющих методов (например флуоресцентной внутриплевральной диагностике).

Новизна нашей работы в том, что мы собираемся выявить этиологическую природу плеврита на доинвазивном этапе, для того чтобы оставить инвазивный этап только для метастатической природы плеврита, отсекая случаи неспецифики и туберкулеза.

На основании произведенного нами анализа данных, мы можем сказать, что в каждом случае экссудативного плеврита нами выявлены отдельные признаки, позволяющие с большей долей вероятности спрогнозировать группу в которую будет отнесен пациент. Говоря о дифференциальной диагностике этиологии плевральных выпотов и опираясь на схожесть групп по набору оцениваемых переменных, но различных по структуре симптомокомплексов изучаемых процессов мы получили возможность более детально разграничить пациентов прошедших разработанный нами скрининг, и подошли к возможности дифференциальной диагностики трех нозологий, то есть к формированию профиля пациента.

При общем для всех распределении переменных, по которым шла оценка, в результате кластерного анализа установлено что, исследуемые группы достоверно отличаются друг от друга, при этом степень различий довольно высока.

Выводы

1. При использовании метода математического моделирования, выявлено, что исследуемые группы имеют значительные отличия, что проявляется неодинаковым расположением переменных при формировании кластеров в дендрограммах и неодинаковым составом кластеров.
2. В результате использования кластерного анализа удалось детально разграничить пациентов с экссудативным плевритом по трем нозологиям (неспецифический, туберкулезный, онкологический плеврит) и сформировать профили пациентов.
3. Установлено, что для дальнейшей верификации этиологии процесса на этапе первичного диагностикума необходимо использование сложных методов выявления скрытых зависимостей, а именно дискриминантного анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чарышкин Алексей Леонидович, Кузьмина Екатерина Андреевна, Хуснутдинов Булат Илгизярович, Тонеев Евгений Александрович, Мидленко Олег Владимирович, и др. «Методы лечения резистентного экссудативного плеврита» Ульяновский медицинский вестник 2020г № 1 стр. 22–30.
2. С.А. Плаксин, Л.И. Фаршатова «Диагностические и лечебные возможности видеоторакоскопии при плевральных выпотах различной этиологии», Пермский медицинский журнал, том 34, № 2, 2017г, стр 20–26.
3. Шамсутдинова Н.Г., Дьякова Е.В., Ильинский В.И., Мингазова Л.И., Спиридонова Н.С. «Трудности дифференциальной диагностики плеврита. Клинический пример.» Практическая медицина 2015г том 2, стр 171–173.
4. Титов К.С., Киселевский М.В., Шубина И.Ж., Михайлова И.Н. «Роль биотерапии в лечении больных с метастатическими плевритами, асцитами и перикардитами» Российский биотерапевтический журнал, 2016 г.
5. Maturu V.N., Dhooria S., Bal A. et al. Role of medical thoracoscopy and closed-blind pleural biopsy in undiagnosed exudative pleural effusions: a single-center experience of 348 patients // *Bronchology Interv Pulmonol.*, 2015, vol.22(2), p.121–9.
6. Lee J., Lim J.K., Lee S.Y. et al. Neutro-philic Loculated Tuberculous Pleural Effusion: Incidence, Characteristics and Differentiation From Complicated Parapneumonic Effusion // *Am J Med Sci.* 2016, vol.351(2), p.153–9.
7. «The diagnostic role of video- assisted thoracoscopic surgery in exudative pleural effusion and follow- up results in patients with nonspecific pleuritis», *Jornal of Pakistan Medical Association, Funda Arkin, Turkey.* 2019 Г., Том 69, Выпуск 8.
8. «Effectiveness of Video-Assisted Thoracoscopic Surgery in Undiagnosed Exudative Pleural Effusions.» Dadaş E, Erdoğdu E, Турок Торак Дж. 2019 Июль; 20 (3): 188–191.
9. «The role of thoracoscopic biopsies in the diagnosis of pleural tuberculosis.» Haralsingh A Rawlins R, *Respiratory Medicine Case Reports*, Volume 27, 2019 г.
10. «Investigating unilateral pleural effusions: the role of cytology.» Arnold DT, De Fonseka D, *European Respiratory Journal* 2018 г.
11. Skouras V.S., Magkouta S.F., Psallidas I. et al. Interleukin-27 improves the ability of adenosine deaminase to rule out tuberculous pleural effusion regardless of pleural tuberculosis prevalence // *Infect Dis*, 2015, vol.47(7), p.477–83
12. Pleural tuberculosis: A concise clinical review. Shaw JA, Irusen EM, Diacon AH, Koegelenberg CF. *Clin Respir J.* 2018 May;12(5):1779–1786.
13. Modern aspects of treatment for exudative pleural of tumoral genesis. Kolesnik AP, Kajoyan AV, Kuzmenko VA. *Klin Khir.* 2016;(11):71–3.

© Смирнова Наталья Юрьевна (Tatkabu@mail.ru),

Тришин Евгений Валерьевич (yar-torax@rambler.ru), Шубин Леонид Борисович (LBSh@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»