

Оценка информативности лабораторных тестов для диагностики варианта коагулопатии при лептоспирозе

Д.Л.Мойсова¹, С.В.Усатиков^{2,3}, Т.В.Шкиря^{1,2}, В.Н.Городин¹

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация;

²Кубанский государственный технологический университет, Краснодар, Российская Федерация;

³Кубанский государственный университет, Краснодар, Российская Федерация

Цель. Повысить эффективность отбора значимых лабораторных параметров для диагностики варианта коагулопатии при лептоспирозе.

Пациенты и методы. Обследованы 475 пациентов с лептоспирозом. Определяли: количество тромбоцитов в периферической крови, уровень фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, площадь агрегации тромбоцитов, ристомицин-кофакторную активность фактора Виллебранда, минимальную амплитуду и время существования сгустка электрокоагулограммы, уровни растворимых комплексов фибрин-мономера, свободного гемоглобина плазмы крови и активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Наиболее значимые диагностические факторы отбирались на основе нейросетевого сенситивного анализа (в нейроимитаторе STATISTICA Automated Neural Networks) и метода экспертных оценок. Вариант коагулопатии при лептоспирозе определялся на основе нейросетевой классификации и линейного дискриминантного анализа.

Результаты. Предложен коэффициент влияния предиктора (КВП) как показатель вклада определенного лабораторного теста из группы лабораторных показателей-предикторов в коллективный результат классификации коагулопатий при лептоспирозе. Продемонстрирован на клинических примерах разработанный с применением КВП блок диагностики варианта нарушения гемостаза при лептоспирозе в медицинской системе поддержки принятия решений (СППР).

Заключение. Основанная на КВП технология оценки информативности предикторов позволила получить алгоритмы классификации для СППР и определить с высокой точностью вид коагулопатии при лептоспирозе по набору из 7 лабораторных показателей.

Ключевые слова: диагностика коагулопатий, дискриминантный анализ, гемостаз, лептоспироз, метод экспертных оценок, нейросетевая классификация

Для цитирования: Мойсова Д.Л., Усатиков С.В., Шкиря Т.В., Городин В.Н. Оценка информативности лабораторных тестов для диагностики варианта коагулопатии при лептоспирозе. *Инфекционные болезни.* 2018; 16(4): 22–33. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-4-22-33

The evaluation of information laboratory tests to diagnose the type of coagulopathy of patients with leptospirosis

D.L.Moysova¹, S.V.Usatikov^{2,3}, T.V.Shkirya^{1,2}, V.N.Gorodin¹

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation;

²Kuban State Technological University, Krasnodar, Russian Federation;

³Kuban State University, Krasnodar, Russian Federation

The objective. To improve selection efficiency of valuable laboratory parameters to diagnose the Type of coagulopathy of patients with leptospirosis.

Patients and methods. 475 patients with leptospirosis were undergoing assessment. We defined Platelets count in the peripheral blood, Level of fibrinogen, Activated partial thromboplastin time, Prothrombin index, the Platelet aggregation area, Ristocetin-cofactor activity of von Willebrand factor, Minimum amplitude and the Lifetime of a blood clot of the electrocoagulogram, Level of soluble fibrin-monomer complexes, Plasma free hemoglobin level, the Activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase. The most valuable diagnostic factors were selected on the basis of sensitivity analysis of a neural networks (by Neural Imitator of STATISTICA Automated Neural Networks) and the Method of expert evaluation. The Type of coagulopathy of patients with leptospirosis was determined on the basis of Neural network classification and Linear discriminant analysis.

Results. We proposed the Coefficient of the predictor influence (CPI) to show the contribution of a specific laboratory test which comprises laboratory parameters-predictors to the collective result of classification of coagulopathy of patients with leptospirosis. We developed a unit by using CPI and showed how it works by using clinical examples to diagnose of a type of hemostasis disorder in the Medical decision support system (MDSS).

Для корреспонденции:

Мойсова Диана Леонидовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Кубанского государственного медицинского университета

Адрес: 350015, Краснодар, ул. Седина, 204

Телефон: (861) 255-44-23

E-mail: moissova.di@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/000-0003-3920-5997>

Статья поступила 25.08.2018 г., принята к печати 24.12.2018 г.

For correspondence:

Diana L. Moysova, MD, PhD, associated professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology Kuban State Medical University

Address: 204 Sedina str., Krasnodar, 350015, Russian Federation

Phone: (861) 255-4423

E-mail: moissova.di@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/000-0003-3920-5997>

The article was received 25.08.2018, accepted for publication 24.12.2018

Conclusion. The method of evaluation predictors, which is based on CPI, allowed us to create classification algorithms for MDSS and to determine with high accuracy the type of coagulopathy of patients with leptospirosis by using 7 laboratory parameters.

Key words: *diagnosis of coagulopathy hemostasis, discriminatory analysis, leptospirosis, method of expert assessments, neural network classification*

For citation: Moysova D.L., Usatkov S.V., Shkiryа T.V., Gorodin V.N. The evaluation of information laboratory tests to diagnose the type of coagulopathy of patients with leptospirosis. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2018; 16(4): 22–33. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2018-4-22-33

Лептоспироз – острый нетрансмиссивный зооноз, по широте распространения природных и антропоургических очагов стабильно занимающий первое место среди зоонозов [1]. За последние 20 лет на юге России регистрируется до 35% всех случаев заболеваемости лептоспирозом в стране. Одним из самых неблагоприятных регионов является Краснодарский край, на который традиционно приходилось до 25% случаев лептоспироза в России. Трендом последнего десятилетия стала низкая заболеваемость (ИП 0,1–0,7) с одновременным увеличением тяжелых форм инфекции [2]. Тяжелый лептоспироз – это потенциально угрожающая жизни инфекция, протекающая с полиорганной недостаточностью и наиболее частым ее компонентом в виде дисфункции системы гемостаза [3]. Тяжелый лептоспироз характеризуется высоким уровнем летальности, достигающим 74% среди пациентов с лептоспироз-ассоциированным острым геморрагическим легочным синдромом без применения в лечении ЭКМО [4]. Современная концепция нарушения гемостаза состоит в том, что существует множество коагулопатий с характерными признаками. На основе предложенного алгоритма дифференциальной диагностики периоперационных нарушений гемостаза [5, 6] нами впервые высказана идея о существовании поливариантной коагулопатии при лептоспирозе [7]. С наибольшей частотой выявлены следующие варианты коагулопатий: ДВС(диссеминированное внутрисосудистое свертывание)-синдром различной инициации (коагуляционный, фибринолитический) без коагулопатии потребления (КП), изолированная тромбоцитопения (ИТ), печеночная коагулопатия, уремическая (с вариантом – гемолитико-уремический синдром), а также ДВС-синдром с КП. Последний вариант отмечался при крайне тяжелом течении лептоспироза, нередко с фатальным исходом. В работе [8] дифференциальная диагностика коагулопатии рассматривалась как задача классификации с применением методов многомерной математической статистики; целью являлось создание блока классификационного анализа коагулопатии в медицинской системе поддержки принятия решений (СППР) при лептоспирозе. Попытки определить индивидуальную значимость параметров в медицинских исследованиях с использованием нейроимитаторов проводились [9], однако вопрос оценки согласованности результата «участников консиллиума» нейросетей на сегодняшний день плохо изучен и не решен. Кроме того, нуждается в усовершенствовании и способ объективизации степени коллективного влияния факторов (группы предикторов) на задачу классификации.

Цель работы: повысить эффективность отбора значимых лабораторных параметров для прогнозирования варианта коагулопатии при лептоспирозе и на этой основе создать информативный, достоверный и доступный в практическом применении метод классификации.

Leptospirosis is an acute non-transmissible zoonosis, it is the first stably among zoonoses in the breadth of the distribution of natural and anthropurgic foci [1]. Up to 35% of all cases of leptospirosis in Russia were registered in the last 20 years in the South region. As rule up to 25% of cases of leptospirosis in Russia happen in Krasnodar region, so it is one of the most difficult regions. The trend of the last decade was reduction of frequency of leptospirosis cases (IP 0.1–0.7), however it included increase in severe forms of infection [2]. Severe leptospirosis is a potentially life-threatening infection that occurs with multiple organ dysfunction, the most common symptom of leptospirosis is dysfunction of the hemostatic system [3]. Severe leptospirosis is characterized by a high level of mortality, it reaches 74% among patients with acute leptospirosis-associated hemorrhagic pulmonary syndrome, if we do not apply ECMO in treatment [4]. The modern concept of hemostasis disorders is that there are many types of coagulopathies, which have different characteristics. For the first time we proposed the idea of the existence of polyvariant coagulopathy of patients with leptospirosis [7], which based on the algorithm of differential diagnosis of perioperative hemostasis disorders [5, 6]. We have identified types of coagulopathies that occur most frequently: Disseminated intravascular coagulation of different initiation (coagulation, fibrinolytic) without coagulopathy of consumption (DIC), Isolated thrombocytopenia (IT), Hepatic coagulopathy (Hepatic), Uremic coagulopathy (with variant – Hemolytic uremic syndrome) (Uremic), and Disseminated intravascular coagulation with coagulopathy of consumption (Consumption coagulopathy). We observed the last type in very difficult leptospirosis, often with a fatal outcome. We considered differential diagnosis of the type of coagulopathy as a classification problem using methods of multidimensional mathematical statistics [8], the goal was the creation the Unit with classification analysis to diagnose of a type of coagulopathy for the Medical decision support system (MDSS) for patients with leptospirosis; Attempts to determine the individual valuable of parameters in medical research by using neuroimitators were carried out [9], however, the consistency of the results of the ‘participants in the consultation’ of neural networks has been poorly researched and not solved. In addition, the way to objectively determine of the collective influence degree of factors (the set of predictors) on the classification problem needs to be improved.

The objective – to increase the efficiency of selection of valuable laboratory parameters to predict the type of coagulopathy in leptospirosis, and on this basis to create an informative, reliable and accessible in the practical application method of classification.

Пациенты и методы

В исследовании участвовали 475 пациентов с подтвержденным в реакции микроагглютинации лептоспир (РМАЛ) диагнозом «лептоспироз», находившиеся в ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» г. Краснодара в период с 1997 по 2017 г. При поступлении больного в стационар определяли клинические признаки геморрагического синдрома (носовые кровотечения, геморрагический *herpes labialis*, субконъюнктивальные кровоизлияния, петехиальная сыпь на теле, гематомы, кровохарканье, желудочно-кишечные кровотечения) и следующие лабораторные параметры: количество тромбоцитов в периферической крови (Тр), уровень фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), площадь агрегации тромбоцитов (S_{ar}), ристомицин-кофакторную активность фактора Виллебранда (ФВ), минимальную амплитуду (A_0) и время существования сгустка (T_{cc}) электрокоагулограммы (ЭКоГ), уровни растворимых комплексов фибрин-мономера (РКФМ) и D-димера, свободного гемоглобина плазмы крови (Св.Нб), активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ).

Электрокоагулограммы выполнены на коагулографе «Н-334». В наших более ранних работах определено, что для характеристики ДВС-синдрома при лептоспирозе наиболее информативными параметрами ЭКоГ являются A_0 и T_{cc} , а вариант инициации ДВС определяют интегральные показатели гемостатического и фибринолитического потенциалов.

Содержание свободного гемоглобина определяли по методу Бинга, 1966. Повышение показателя Св.Нб свидетельствовало о наличии гемолиза и чаще наблюдалось в группе больных с тяжелым и длительным поражением почек [10].

Активность Г-6-ФДГ плазмы и эритроцитов исследовали кинетическим методом с ультрафиолетовой детекцией с помощью фирменного набора реактивов на биохимическом анализаторе Cormay «Livia». Динамика изменения активности этого фермента представлена в работе [11].

Определение агрегации тромбоцитов и ристомицин-кофакторной активности фактора Виллебранда проводили на анализаторе AP 2110 «Сонар» (Минск, 1998 г.). Нами впервые использован интегральный показатель агрегации тромбоцитов – S_{ar} – и показано его значение в диагностике коагулопатии при лептоспирозе [12].

АЧТВ, фибриноген, протромбиновое время (ПТВ) определяли на автоматическом коагулометре Sysmex CS-2100i/CS-2000i (Siemens). Расчетный показатель ПТИ (ПТВ нормальной плазмы/ПТВ плазмы пациента × 100%) показал более выраженную корреляционную связь с другими изучаемыми параметрами [12], поэтому при выполнении настоящего исследования использовали именно этот предиктор.

Уровень тромбоцитов определяли на гематологических анализаторах Sysmex KX-21N (Roche, Швейцария) и Beckman Coulter LH 500 (USA).

Количественное значение РКФМ получали с использованием ортофенантролиновой пробы, а с 2013 г. начали определение D-димера. Исследование D-димера выполняли иммунотурбодиметрическим методом на анализаторе Sysmex CS-2100i/CS-2000i (Siemens), реактивами Innovance D-Dimer (Siemens).

Patients and methods

From 1997 to 2017 in the SBCH 'Specialized Clinical Infectious Diseases Hospital' of Krasnodar city we observed 475 patients with leptospirosis, which was confirmed in RMAL. When patients entered the hospital, we determined the clinical signs of hemorrhagic syndrome (nosebleeds, hemorrhagic *herpes labialis*, subconjunctival hemorrhages, petechial rash on the body, hematomas, hemoptysis, gastrointestinal bleeding) and laboratory parameters: Platelets count in the peripheral blood (PLT), Fibrinogen level (Fibrinogen), Activated partial thromboplastin time (APTT), Prothrombin index (PTI), the Platelet aggregation area (PAA), Ristocetin-cofactor activity of von Willebrand factor (vWF:RCo), Minimum amplitude of a blood clot (MABC) and Lifetime of a blood clot (of the electrocoagulogram) (LBC), Level of soluble fibrin-monomer complexes (SFM) and D-dimer, Free hemoglobin level (FH), Activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PDG).

Electrocoagulograms (EcoG) were performed on the coagulograph 'N-334'. We determined in earlier researches, that to characterize the DIC of leptospirosis the most informative parameters of EcoG are MABC and LBC, and that variant of initiation of DIC was determined by the integral indices HP (haemostatic potential) and FP (fibrinolytic potential).

Free hemoglobin level (FH) was determined by the Bing method, 1966. The increase of FB level indicated the presence of hemolysis, it was more often observed in patients with severe and prolonged renal involvement [10].

The activity of G-6-P-G plasma and erythrocytes was researched by kinetic method with ultraviolet detection, using a brand-name reagent kit on the biochemical analyzer Cormay "Livia". The dynamics of changes of this enzyme activity is presented in [11].

Determination of platelet aggregation and ristomycin-cofactor activity of the Willebrand Factor was performed on the analyzer AP 2110 'Sonar' Minsk 1998. For the first time we used the integral platelet aggregation index PAA, and have shown its importance in the diagnosis of coagulopathy in leptospirosis [12].

APTT, Fibrinogen, Prothrombin time were determined using an automatic coagulometer Sysmex CS-2100i / CS-2000i (Siemens). Prothrombin index (Prothrombin time of normal plasma / Prothrombin time of patient plasma × 100%) showed more pronounced correlation with other researched parameters [12], therefore we used this predictor when doing the research.

The platelet count was determined on the hematological analyzers Sysmex KX-21N (Roche, Switzerland) and Beckman Coulter LH 500 (USA).

The quantitative value of SFM was obtained using the orthophenanthroline test, and from 2013 onwards we began the determination of D-dimer. The D-dimer research was performed by immunoturbidimetric method by using the Sysmex CS-2100i / CS-2000i (Siemens) analyzer, reagents of Innovance D-Dimer (Siemens).

Before the statistical processing, the data were normalized in the following way: each measurement of laboratory parameters is divided by the value, which equal to the middle of the interval of values of the corresponding parameter in the norm: vWF:RCo = 100%, PAA = 18,1 cm², PLT = 300·10⁹/l, РКФМ = 3,4 mg %,

Перед статистической обработкой данные были нормированы следующим образом: каждое измерение лабораторных параметров поделено на величину, равную середине интервала значений соответствующего параметра в норме: ФВ = 100%, $S_{ар} = 18,1 \text{ см}^2$, $Tr = 300 \times 10^9/\text{л}$, РКФМ = 3,4 мг%, ПТИ = 110%, фибриноген = 3 г/л, АЧТВ = 35 сек. Для получения алгоритма классификации использовали методы дискриминантного анализа и нейросетевого пакета Statistica v.10.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам анализа скрининговых гемостазиологических данных (АЧТВ, ПТИ, $S_{ар}$, Tr , РКФМ) согласно алгоритму дифференциальной диагностики периперационных нарушений гемостаза [5] мы отделили изолированную тромбоцитопению от других расстройств. При наличии двух и более нарушений исключали наиболее частую и грозную коагулопатию – ДВС-синдром. При нормальных РКФМ (D-димере), снижении ПТИ и уровня тромбоцитов на фоне печеночной дисфункции предполагали печеночную коагулопатию; при снижении количества и агрегационной активности тромбоцитов на фоне почечной недостаточности – уремическую и т.д. Далее определяли степень изменений перечисленных лабораторных параметров при лептоспирозе. Каждый из исследованных лабораторных параметров (Tr , фибриноген, АЧТВ, ПТИ, $S_{ар}$, ФВ, A_0 , T_{cc} , РКФМ, Св.Нб, Г-6-ФДГ) у больных лептоспирозом специфически изменяется только при определенном варианте коагулопатии (табл. 1).

Итак, для ДВС-синдрома (без коагулопатии потребления) оказались характерны: повышение РКФМ и/или D-димеров до 3N; снижение плотности сгустка (A_0), повышение T_{cc} до 2N, умеренная тромбоцитопения (25–100 тыс.), гиперфибриногемия, повышение ристомидин-кофакторной активности ФВ. Для ИТ характерны выраженная тромбоцитопения (<50 тыс.), увеличение $S_{ар}$ более 1,5N. Для уремической коагулопатии и гемолитико-уремического синдрома (ГУС) – уменьшение $S_{ар}$, повышение содержания Г-6-ФДГ, повышение уровня Св.Нб, повышение A_0 и умеренная тромбоцитопения. Для печеночной коагулопатии значимыми оказались снижение уровня фибриногена, T_{cc} и ПТИ. Для крайне тяжелого течения лептоспироза с ДВС варианта коагулопатии потребления (КП) характерны клинически выраженный геморрагический синдром (легочные и/или желудочно-кишечные кровотечения), повышение РКФМ и/или D-димеров более 3N, снижение содержания Г-6-ФДГ, резко выраженная тромбоцитопения (<25 тыс.), снижение ФВ, уменьшение $S_{ар}$.

PTI = 110%, Fibrinogen = 3 g/l, APTT = 35 sec. We used the methods of discriminant analysis and the neural network unit of Statistica v.10 to obtain a classification algorithm.

Results and discussion

We separated isolated thrombocytopenia from other disorders, on the basis of the screening haemostasiological data analysis (APTT, PTI, PAA, PLT, SFM), which was done in accordance with the algorithm of differential diagnosis of perioperative hemostasis disorders [5]. We excluded the DIC as the most frequent and severe coagulopathy, when there were two or more disorders. Hepatic coagulopathy was proposed when SFM (D-dimer) was normal, PTI and platelets count were decreased, on the background of hepatic dysfunction; Uremic coagulopathy was proposed when the quantity and aggregation activity of platelets decreased, on the background of renal dysfunction etc. Next, we determined how these laboratory parameters were changed in patients with leptospirosis. Patients with leptospirosis had a certain type of coagulopathy when each of the researched laboratory parameters (PLT, Fibrinogen, APTT, PTI, PAA, vWF:RCo, MABC, LBC, SFM, FH, G-6-PDG) specifically changed (table 1).

Thus, DIC-syndrome (without coagulopathy of consumption) is characterized by: SFM and/or D-dimer was increased up to 3N; Minimum amplitude of a blood clot was decreased (MABC), Lifetime of an blood clot (LBC) was increased up to 2N, moderate thrombocytopenia (25,000–100,000), hyperfibrinogenemia, Ristocetin-cofactor activity of von Willebrand factor was increased (vWF:RCo). IT is characterized by severe thrombocytopenia (<50,000) and an increase of the platelet aggregation area was more than 1.5 N. Uremic coagulopathy and Hemolytic uremic syndrome (HUS) are characterized by a decrease of the area of aggregation of thrombocytes, an increase of the content of G-6-PDG, an increase of the level of free hemoglobin, an increase of the density of the blood clot (MABC) and moderate thrombocytopenia. Hepatic coagulopathy is characterized by the decrease of Fibrinogen level, LBC, and PTI. The outcome stage of leptospirosis is consumption coagulopathy and is characterized by clinically pronounced the hemorrhagic syndrome (pulmonary and / or gastrointestinal bleeding), an increase of SFM and / or D-dimers $\geq 3N$, decrease of G-6-PDG, observed rapid thrombocytopenia (<25,000), decrease of vWF:RCo, decrease of PAA.

Таблица 1. Лабораторные критерии вариантов коагулопатии при лептоспирозе
 Table 1. Laboratory criteria for types of coagulopathy in leptospirosis

| Вариант коагулопатии / Type of coagulopathy | $Tr, \times 10^9/\text{л}$ / PLT, $\times 10^9/\text{l}$ | $A_0, \text{ у.е.}$ / MABC, c.u. | $T_{cc}, \text{ мин.}$ / LBC, min | $S_{ар}, \text{ см}^2$ / PAA, cm^2 | ФВ, % / vWF:RCo, % | АЧТВ, сек / APTT, sec. | ПТИ, % / PTI, % | Ф-н, г/л / Fibrinogen, g/l | РКФМ, (D-димер), мг% / SFM, (D-dimer), mg% | Г-6-ФДГ, у.е. / G-6-PDG, c.u. | Св.Нб, г/л / FH, g/l |
|--|---|-------------------------------------|--------------------------------------|--|-----------------------|---------------------------|--------------------|-------------------------------|---|----------------------------------|-------------------------|
| ДВС / DIC | 25–100 | ↓ | ↑ до 2N / ↑ up to 2N | ↑ до 1,5N / ↑ up to 1,5N | ↑ | N | N | ↑ | ↑ до 3N / ↑ up to 3N | N | N |
| ИТ / IT | <50 | N | N | >1,5N | N | N | N | N | N | N | N |
| Печеночная / Hepatic | N | N | ↓ | N | N | N | ↓ | ↓ | N | N | N |
| Уремическая и ГУС / Uremic and HUS | 100–150 | ↑ | N | ↓ | N | N | N | N | N | ↑ | ↑ |
| ДВС-КП / Consumption coagulopathy | <25 | ↑ | ↑>2N | ↓ | ↓ | ↑ | N | N | ↑>3N | ↓ | N |

Для реализации задачи создания информативного, достоверного и доступного в практическом применении алгоритма классификации выполнили следующие этапы исследования.

1. Выявление значимых для вероятностной классификации лабораторных параметров-предикторов

Наиболее значимые диагностические факторы определялись на основе нейросетевого сенситивного анализа (проводимого нейроимитатором STATISTICA Automated Neural Networks) и метода экспертных оценок на выборках разного объема, с разным набором параметров. Для набора из 7 параметров (Тр, фибриноген, АЧТВ, $S_{ар}$, ФВ, РКФМ, ПТИ) имелась репрезентативная выборка из $N = 386$ наблюдений вариантов коагулопатии (212 случаев – ДВС с двумя вариантами инициации без КП, 33 – ДВС-синдром с КП, 71 – ИТ, 31 – отсутствие коагулопатии, 17 – печеночная коагулопатия, 22 – уремиическая коагулопатия). Из этого набора предикторов подгруппа из 5 лабораторных тестов входит в настоящее время в стандартный перечень анализов, относительно доступно, просто и быстро выполняемых: Тр, фибриноген, АЧТВ, ПТИ, D-Димер. Тр, Фибриноген и D-Димер, кроме того, абсолютно стандартизованы (калиброваны). Определение $S_{ар}$ и ФВ требуют наличие агрегометра и ристомидина.

Для набора из 11 лабораторных тестов (Тр, Г-6-ФДГ, Св.Нб, A_0 , T_{cc} , фибриноген, АЧТВ, $S_{ар}$, ФВ, РКФМ и/или D-димер, ПТИ) имелась выборка из $n = 50$ наблюдений. Для набора из 10 предикторов (Тр, Св.Нб, A_0 , T_{cc} , фибриноген, АЧТВ, $S_{ар}$, ФВ, РКФМ и/или D-димер, ПТИ) имелась выборка из $k = 72$ наблюдений вариантов коагулопатии. Для набора из 9 лабораторных параметров (Тр, A_0 , T_{cc} , ПТИ, фибриноген, АЧТВ, $S_{ар}$, ФВ, РКФМ и/или D-димер) имелась выборка из $K = 129$ наблюдений вариантов коагулопатии. Необходимо отметить, что в выборках n , k , K представлены все вышеперечисленные виды нарушений гемостаза, кроме варианта «нет коагулопатии».

Предлагается следующая технология отбора значимых для результата факторов и оценки степени их коллективного влияния. Основу составляет анализ сенситивности (sensitivity analysis) выхода классифицирующих нейронных сетей (НС) к входным переменным, позволяющий проверить обученную НС на предмет того, как изменится значение выхода НС в результате изменения одной из переменных величин входа. Задача классификации в данном случае заключается в прогнозировании – по лабораторным параметрам – варианта коагулопатии. Нейросетевая классификация реализована в нейроимитаторе STATISTICA Automated Neural Networks (SANN) пакета Statistica. Достоинством SANN является возможность автоматизированного выбора необходимого числа N нейросетей с максимальной точностью классификации по обучающей (Training perf.), тестирующей (Test perf.) и валидационной (Validation perf.) частям обучающей выборки из произвольного указанного количества вариантов НС с определенными характеристиками топологии. Эти отобранные НС считались «экспертами» – участниками «консилиума». К их «мнениям» необходимо применить методы экспертного оценивания при индивидуальных оценках экспертов, для расчета коэффициентов обобщенной оценки факторов (рис. 1). Минимальная точность P из обучающей, тестирующей и валидационной частей принималась за точность классификации данной НС. Принимались во внимание $P = 100\%$, что дает уверенность в прогнозных способностях НС и подтверждает нужную квалификацию НС-«эксперта».

We performed the following stages of the research to implement the task to create informative, reliable and accessible in the practical application of the classification algorithm.

1. Identification of valuable laboratory parameters-predictors for probabilistic classification

We determined the most valuable diagnostic factors based on sensitivity analysis of a neural networks (by Neural Imitator of STATISTICA Automated Neural Networks) and the Method of expert evaluation, used sets of different quantity and parameters. We had a representative set of observation types of coagulopathy $N = 386$ (212 cases of DIC, 33 cases of Consumption coagulopathy, 71 cases of IT, 31 cases of no coagulopathy, 17 cases of Hepatic, 22 cases of Uremic) for a set of 7 parameters (PLT, Fibrinogen, APTT, PAA, vWF:RCo, SFM, PTI). The subgroup of 5 laboratory tests from this set of predictors is currently included in the standard list of analyzes, which relative accessible, simple and fast: PLT, Fibrinogen, APTT, PTI, D-dimer. In addition, PLT, Fibrinogen, D-dimer are absolutely standardized (calibrated). The determination of PAA and vWF:RCo require the presence of the aggregometer and the ristomycin.

The set of observations $n = 50$ included the set of 11 laboratory tests (PLT, G-6-PDG, FH, MABC, LBC, Fibrinogen, APTT, PAA, vWF:RCo, SFM, PTI). For the set of 10 predictors (PLT, FH, MABC, LBC, Fibrinogen, APTT, PAA, vWF:RCo, SFM, PTI) we had the set of observations $k = 72$ of types of coagulopathy. For the set of 9 predictors (PLT, MABC, LBC, PTI, Fibrinogen, APTT, PAA, vWF:RCo, SFM) we had the set of observations $K = 129$ of types of coagulopathy. It should be noted that in the samples n , k , K all previously mentioned types of hemostasis disorders are presented, except for the 'no coagulopathy' option.

In this research, we proposed the selection technology of valuable factors for the result collective influence degree of factors and its evaluate collective influence degree of factors. The basis of the technology is the sensitivity analysis of input variables of the neural networks classification affect the output, which allows to check the trained NN, how the output value of the NN changes as a result of a change in one of the input variables. In this case, the classification problem consists in the predicting of the type of coagulopathy using laboratory parameters. The neural network classification is implemented by Neural Imitator, the name of which is STATISTICA Automated Neural Networks (SANN), of the Statistica package. The advantage of SANN is the ability to automatically select the required number of neural networks N , which have the maximum accuracy of the classification according to the training (Training perf.), testing (Test perf.) and validation (Validation perf.) parts of the training sample, when your selection has specified number of types of NN with certain characteristics of the NN topology. These selected NN were considered 'experts', as participants in the 'consultation'. For calculating the coefficients of a generalized evaluation of factors to the 'opinions' of NN, it is necessary to apply expert evaluation methods for individual expert evaluations (fig. 1). This NN had a classification accuracy P , which was the minimum accuracy of training, testing and validation. We chose the accuracy $P = 100\%$, which gives confidence in the predict capabilities of NN and confirms the necessary qualification of the NN 'expert'.

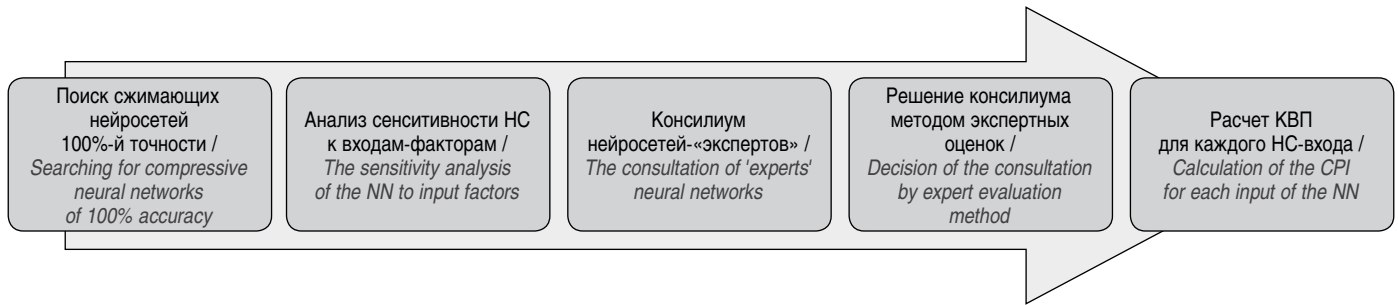


Рис. 1. Технология оценки информативности лабораторных параметров (схема).

Fig. 1. Technology for evaluation of the information about the laboratory parameters (scheme).

Таблица 2. КВП при выборках с разным набором параметров
 Table 2. CPI for sets of different parameters

| Sensitivity analysis Samples: Train, Test, Validation КВП / CPI, % | Г-6-ФДГ / G-6-PDG | Св.Нб / FH | Фибриноген / Fibrinogen | Тр / PLT | S _{ар} / PAA | ФВ / vWF:RCo | РКФМ / D-димер / SFM / D-dimer | T _{сс} / LBC | АЧТВ / APTT | А0 / MABC | ПТИ / PTI |
|---|----------------------|---------------|----------------------------|----------|--------------------------|-----------------|--------------------------------------|--------------------------|----------------|--------------|--------------|
| По выборке n, P = 100 / Set n, P = 100 | 3,9 | 18,9 | 7,8 | 7,8 | 7,2 | 2,9 | 10,9 | 8,9 | 2,5 | 25,7 | 3,3 |
| По выборке k, P = 100 / Set k, P = 100 | – | 20,6 | 27,1 | 17,0 | 11,1 | 10,9 | 6,5 | 4,1 | 1,8 | 0,4 | 0,4 |
| По выборке K, P = 100 / Set K, P = 100 | – | – | 10,1 | 10,7 | 11,3 | 10,7 | 17,9 | 10,6 | 8,5 | 11,5 | 8,7 |
| По выборке N, P = 100 / Set N, P = 100 | – | – | 11,7 | 11,4 | 14,4 | 23 | 37,6 | – | 0,4 | – | 1,5 |

Коэффициенты влияния предиктора в % (КВП) можно трактовать как долю (или %) вклада определенного лабораторного параметра-входа в результат. Для контроля возможно определение компетенции экспертов и оценка согласованности мнений экспертов. При отсутствии значимой согласованности экспертов необходимо выявить причины несогласованности (наличие групп) и признать отсутствие согласованного мнения (ничтожные результаты).

Результаты указанной технологии отбора значимых факторов и оценки степени их коллективного влияния представлены в табл. 2. Максимально значимыми следует признать предикторы А₀, Св.Нб и РКФМ и/или D-димер. Но при исключении А₀, Св.Нб, Г-6-ФДГ, Т_{сс} точность НС-классификации P = 100% не снижается и предикторы Тр, фибриноген, АЧТВ, S_{ар}, ФВ, РКФМ и/или D-димер, ПТИ могут составлять основу высокоточной диагностики варианта коагулопатии. При этом максимально значимы предикторы РКФМ и/или D-димер, ФВ и S_{ар} (табл. 2).

Исключение предикторов ФВ и S_{ар} снижает точность НС-классификации до P = 98%, и более половины этой точности обеспечивает предиктор РКФМ и/или D-димер (табл. 2).

2. Нейросетевой анализ для классификации варианта коагулопатии

С помощью нейросетевого анализа нами разработан блок классификации коагулопатий при лептоспирозе в медицинской СППР [8]. По данным 386 наблюдений (выборка N) отобрана обученная НС MLP 7-30-6. Эта НС характеризовалась 100%-й верностью ответов при обучении, тестировании и валидации. Реализация НС-алгоритма классификации в виде блока СППР на С# позволила по набору доступных и широко используемых лабораторных параметров с большой точностью диагностировать вариант нарушения гемостаза при лептоспирозе в любом периоде заболевания (рис. 1, 2).

3. Дискриминантный анализ для классификации варианта коагулопатии

Слабым звеном нейросетевого анализа является «непрозрачность» принимаемых решений. С целью устранения этого

Coefficients of the predictor influence (CPI), which is measured to percent, it is possible to represent the proportion (percent) of the contribution of a particular input laboratory parameter to the result. For control of result, it is possible to determine the competence of experts and evaluate the consistency of expert opinions. When there is no significant consistency of experts, it is necessary to identify the reasons for the inconsistency (it means the existence of groups) and to recognize the lack of an agreed opinion (negligible results).

The results of this technology of valuable select factors and valuable the degree of its collective influence are presented in table 2. The most valuable predictors are MABC, FH and SFM. But when the predictors MABC, FH, G-6-PDG, LBC are excluded, the accuracy of the NN classification, which equal P = 100%, does not decrease, and it is possible the predictors PLT, Fibrinogen, APTT, PAA, vWF:RCo, SFM, PTI are the basis of high-precision diagnosis of Type of coagulopathy. At the same time, the predictors SFM, vWF:RCo and PAA are the most valuable (table 2).

The accuracy of the NN classification decrease to P = 98%, when the predictors vWF:RCo and PAA are excluded, and the predictor SFM provides more than half of this accuracy (table 2).

2. Neural network analysis for classification of Type of coagulopathy

We have developed the Unit of classification coagulopathies in leptospirosis in the Medical decision support system using Neural network analysis (MDSS) [8]. Trained neural network (NN) MLP 7-30-6 was created on the data of 386 observations (the set N). This NN was characterized by 100% correct answers of training, testing and validation. The creation of the NN classification algorithm, which is the unit on C #, allowed to diagnose with high accuracy of the type of hemostasis disorder in leptospirosis in any period of the disease using the set of available and widely used laboratory parameters (fig. 1, 2).

недостатка и определения явно заданных правил классификации вида коагулопатии при лептоспирозе проведены линейный и обобщенный дискриминантный анализ (DA) на одинаковых выборках с теми же наборами предикторов. По степени влияния лабораторных параметров на результат классификации показатели частных λ -Уилкса согласуются с показателями нейросетевого сенситивного анализа. С учетом факта возможного значительного варьирования значения предикторов в зависимости от используемого реактива или метода для нормирования и «обезразмеривания» случайных величин применен следующий прием: деление на середину интервала значений соответствующего параметра в норме.

С помощью линейного дискриминантного анализа по наиболее репрезентативной выборке N для 7 параметров: $x_1 = \text{ФВ}/(100\%)$, $x_2 = S_{\text{ар}}/(18,1 \text{ см}^2)$, $x_3 = \text{Тр}/(300 \times 10^9/\text{л})$, $x_4 = \text{РКФМ}/(3,4 \text{ мг}\%)$ или D-димер/(0,02 мг/л), $x_5 = \text{ПТИ}/(110\%)$, $x_6 = \text{фибриноген}/(3 \text{ г/л})$, $x_7 = \text{АЧТВ}/(35 \text{ сек})$, получены функции классификации (с 97% верных ответов) при $\lambda = 0,002$:

$$\begin{aligned} G_1 &= -164,757 + 121,727x_1 + 38,425x_2 + 21,366x_3 + \\ &+ 3,788x_4 + 61,182x_5 + 1,615x_6 + 52,351x_7; \\ G_2 &= -117,765 + 47,538x_1 + 17,703x_2 + 7,957x_3 + \\ &+ 8,639x_4 + 64,576x_5 - 0,437x_6 + 74,378x_7; \\ G_3 &= -165,085 + 105,692x_1 + 53,008x_2 + 10,751x_3 + \\ &+ 0,728x_4 + 65,915x_5 - 1,212x_6 + 51,486x_7; \\ G_4 &= -139,836 + 96,97x_1 + 27,875x_2 + 56,347x_3 + \\ &+ 0,669x_4 + 77,306x_5 - 0,959x_6 + 47,539x_7; \\ G_5 &= -123,808 + 95,247x_1 + 29,901x_2 + 50,17x_3 + \\ &+ 1,845x_4 + 49,304x_5 - 1,889x_6 + 52,638x_7; \\ G_6 &= -186,544 + 146,688x_1 + 25,02x_2 + 35,336x_3 + \\ &+ 1,605x_4 + 68,731x_5 - 1,355x_6 + 48,172x_7. \end{aligned} \quad (1)$$

Алгоритм прогноза варианта коагулопатии:

1) значения x_1, \dots, x_7 подставляются в формулы G_1, \dots, G_6 из (1);

2) среди числовых значений G_1, \dots, G_6 выбирается наибольшее;

3) при наибольшем значении G_1 вариантом коагулопатии у данного больного является ДВС различных вариантов инициации; G_2 – ДВС с КП, G_3 – ИТ, G_4 – «нет коагулопатии», G_5 – печеночная коагулопатия, G_6 – уремиическая.

Клинический пример 1. Пациент С., 44 года, поступил в ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» г. Краснодара 16.06.2017 на 3-й день болезни. Заболевание началось с озноба, резкого повышения температуры тела до $39,8^\circ\text{C}$, рвоты, выраженных болей в мышцах нижних конечностей и живота. На 3-й день болезни появилась желтуха, носовое кровотечение, резко снизилось количество выделенной мочи. Вызвал «Скорую помощь», госпитализирован в ЦРБ, откуда по линии «Санитарной авиации» доставлен в Краснодар. При поступлении состояние крайне тяжелое, обусловленное полиорганной недостаточностью. Температура тела – $36,4^\circ\text{C}$. Больной в сознании, адекватен. При объективном осмотре: кожные покровы ярко желтого цвета, на губах – элементы геморрагического герпеса, на крыльях носа – следы крови (носовое кровотечение прекратилось), субконъюнктивальные кровоизлияния обоих глаз, на груди – мелкие кровоизлияния в виде кругов (в местах наложения грудных электродов, снабженных присосками-грушами) после проведения ЭКГ. В легких – ослабление дыхания в нижнебоковых отделах

3. Discriminant analysis for classification of Type of coagulopathy

'Black box' is the best-known disadvantage of the Neural network analysis, meaning that you don't know how and why your NN came up with a certain output. We done the linear and generalized discriminant analysis (DA) to eliminate this disadvantage and to determine the explicitly defined classification rules of the type of coagulopathy in leptospirosis, using the same sets and of the same predictors. The indicators of quotient λ agree with the indicators of neural network sensitivity analysis, how the laboratory parameters influence on the classification result. The predictor values can vary extremely depending on the reagent or the method which used, thus applied the method for rationing random variables: the values were divided into the middle of the interval of their normal values parameter.

Classification functions with $\lambda = 0.002$ (they have 97% of correct answers) were obtained using linear discriminant analysis for the most representative set N of 7 parameters: $x_1 = \text{vWF:RCO}/(100\%)$, $x_2 = \text{PAA}/(18,1 \text{ cm}^2)$, $x_3 = \text{PLT}/(300 \cdot 10^9/\text{l})$, $x_4 = \text{SFMM}/(3,4 \text{ mg}\%)$ or D-dimer (0,02 mg/l), $x_5 = \text{PTI}/(110\%)$, $x_6 = \text{Fibrinogen}/(3 \text{ g/l})$, $x_7 = \text{APTT}/(35 \text{ sec})$

$$\begin{aligned} G_1 &= -164,757 + 121,727x_1 + 38,425x_2 + 21,366x_3 + \\ &+ 3,788x_4 + 61,182x_5 + 1,615x_6 + 52,351x_7; \\ G_2 &= -117,765 + 47,538x_1 + 17,703x_2 + 7,957x_3 + \\ &+ 8,639x_4 + 64,576x_5 - 0,437x_6 + 74,378x_7; \\ G_3 &= -165,085 + 105,692x_1 + 53,008x_2 + 10,751x_3 + \\ &+ 0,728x_4 + 65,915x_5 - 1,212x_6 + 51,486x_7; \\ G_4 &= -139,836 + 96,97x_1 + 27,875x_2 + 56,347x_3 + \\ &+ 0,669x_4 + 77,306x_5 - 0,959x_6 + 47,539x_7; \\ G_5 &= -123,808 + 95,247x_1 + 29,901x_2 + 50,17x_3 + \\ &+ 1,845x_4 + 49,304x_5 - 1,889x_6 + 52,638x_7; \\ G_6 &= -186,544 + 146,688x_1 + 25,02x_2 + 35,336x_3 + \\ &+ 1,605x_4 + 68,731x_5 - 1,355x_6 + 48,172x_7. \end{aligned} \quad (1)$$

The algorithm for the predicting of Type of coagulopathy:

1) The values x_1, \dots, x_7 are substituted into the formulas G_1, \dots, G_6 (1).

2) To choose the highest value among the values of G_1, \dots, G_6 .

3) If value G_1 is the highest then the Type of coagulopathy of this patient is DIC of different variants of initiation; if value G_2 is the highest then it is consumption coagulopathy, if value G_3 is the highest then it is IT, if value G_4 is the highest then it is no coagulopathy, if value G_5 is the highest then it is hepatic coagulopathy, if value G_6 is the highest then it is uremic coagulopathy.

Clinical example 1. Patient S., 44 years old, entered the SBCH 'Specialized Clinical Infectious Diseases Hospital' of Krasnodar city, 16.06.17 it was his 3rd day of a disease. The disease began with chills, rapid increase of body temperature up to 39.8°C , his vomit, expressed pain in the muscles of his lower limbs and abdomen. On the third day of the disease he had the jaundice, nosebleed, rapid decrease of the volume of excreted urine. He called an ambulance, was hospitalized to the CDH, he was taken to Krasnodar from there by the "Sanitary Aviation". At the admission, his condition was extremely difficult, due to multiple organ failure. His body temperature was 36.4°C . The patient was in the mind and adequate. Objective examination by a doctor: skin was bright yellow, elements of hemorrhagic herpes were on his lips, traces of blood were on the wings of his nose

Таблица 3. Значение некоторых лабораторных параметров при поступлении в стационар у больных С. (пример 1) и К. (пример 2)
 Table 3. The values of some laboratory parameters of the patient S. (example 1) and the patient K. (example 2) for admission to hospital

| | Эритроциты/ гемоглобин $\times 10^{12}/л$; г/л Erythrocytes / Hemoglobin $\times 10^{12}/л$; г/л | Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l | Креатинин, мкмоль/л Creatinine, mmol/l | Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, mmol/l | АЛТ, ЕД/л / ALAT, U/l | АСТ, ЕД/л / AST, U/l | КФК, ЕД/л / CPK, U/l |
|-------------------------|---|--------------------------------------|--|---|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Больной С. / Patient S. | 2,9/98 | 40,2 | 524 | 813 | 23 | 67 | 6608 |
| Больной К. / Patient K. | 3,6/110 | 18 | 510 | 278 | 387 | 318 | 9635 |

АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, КФК – креатинкиназа.
 ALT – alanine aminotransferase, AST – aspartate aminotransferase, CK – creatine kinase.

Таблица 4. Параметры гемостаза при поступлении в стационар у больных С. (пример 1) и К. (пример 2)
 Table 4. The values of hemostasis parameters of the patient S. (example 1) and the patient K. (example 2) for admission to hospital

| | Тр, $\times 10^9/л$ / PLT, $\times 10^9/l$ | ПТИ, % / PTI, % | Ф-н, г/л / Fibrinogen, g/l | АЧТВ, сек / APTT, sec. | $S_{ар}$, см ² / PAA, cm ² | ФВ, % / vWF:RCo, % | Д-димер, мг/л / D-dimer, mg/l |
|-------------------------|---|--------------------|-------------------------------|---------------------------|--|-----------------------|----------------------------------|
| Больной С. / Patient S. | 8 | 68 | 7,2 | 44 | 11,9 | 38,8 | 2,2 |
| Больной К. / Patient K. | 43 | 102 | 3,8 | 34 | 31,9 | 112 | 0,2 |

с обеих сторон, ЧДД – 28/мин, АД 80/40 мм рт. ст., ЧСС – 128/мин. При пальпации живот болезненный, симптомов раздражения брюшины нет. Печень увеличена. При пальпации икроножные мышцы резко болезненные. Менингеальных знаков и очаговой симптоматики не выявлено. Диагноз: Лептоспироз, желтушная форма, тяжелое течение. Осложнения: СПОН (синдром полиорганной недостаточности): септический шок, острое почечное повреждение, РДСВ, геморрагический синдром (вариант нарушения гемостаза не установлен). Диагноз подтвержден в реакции микроагглютинации лептоспир (1:1600 с *L. icterohaemorrhagiae*). Данные лабораторных анализов представлены в табл. 3, 4.

Значения x_1, \dots, x_7 подставлены в функции классификации G_1, \dots, G_6 . Получены: G_1 (ДВС) = 18,267025842; G_2 (КП) = 50,495541313; G_3 (ИТ) = 14,095723381; G_4 (нет коагулопатии) = 23,301364400; G_5 (печеночная) = 27,456916782; G_6 (уремическая) = -11,403279735. Среди значений G_1, \dots, G_5 наибольшим является G_2 , следовательно, у больного С. выявлена коагулопатия потребления (ДВС-синдром с КП).

Через несколько часов у больного развилось желудочно-кишечное кровотечение. Правильно и своевременно проведенная гемокоррекция позволила через 24 дня выписать больного из стационара с выздоровлением.

Клинический пример 2. Больной К., 18 лет, поступил в ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» г. Краснодара 11.07.2017 на 5-й день болезни. Заболевание началось со слабости, головной боли, повышения температуры тела до 38,3°C, суставных и мышечных болей. На второй день появились тошнота и жидкий стул 2 раза в сутки. На 3-й день болезни заметил потемнение мочи, температура тела нормализовалась. На 4-й день появилась одышка и снизилось количество мочи. За 10 дней до заболевания был с друзьями на загородном отдыхе. Госпитализирован по направлению врача поликлиники с диагнозом «Лептоспироз». При поступлении состояние тяжелое, обусловленное полиорганной недостаточностью. Температура тела – 37,0°C. Больной в сознании, адекватен. При объективном осмотре: кожные покровы и склеры интенсивно желтого цвета. Активных проявлений геморрагического синдрома нет. В легких – на фоне ослабления дыхания выслушиваются

(nosebleed was ceased), his both eyes had subconjunctival hemorrhages, his chest had small hemorrhages similar to circles (in the places of application of chest electrodes, which had vacuum suction cups) when ECG was done. His lungs had a weakening of the breath in the lower lateral parts on both sides, FRM was 28/min. AP was 80/40 mmHg., Heart rate was 128/min. The palpation of the abdomen is painful, there are no symptoms of irritation peritoneal. His liver was enlarged. The palpation of gastrocnemius was very painful. The meningeal signs and the focal symptoms were not revealed. Diagnosis: Leptospirosis, icteric type, severe condition. Complications: SMOF (syndrome of multiple organ failure): septic shock, acute renal damage, RDSA, hemorrhagic syndrome (the variant of hemostasis violation was not established). The diagnosis was confirmed by microagglutination reaction of leptospira RMAL (1:1600 with *L. icterohaemorrhagiae*). The laboratory tests of admission patient are (table 3, 4):

The values x_1, \dots, x_7 was substituted to the classification functions G_1, \dots, G_6 . Obtained: G_1 (DIC) = 18.267025842; G_2 (consumption coagulopathy) = 50.495541313; G_3 (IT) = 14.095723381; G_4 (no coagulopathy) = 23.301364400; G_5 (hepatic) = 27.456916782; G_6 (uremic) = -11.403279735. The highest value was G_2 among the values G_1, \dots, G_5 , therefore, patient S. had the consumption coagulopathy (DIC-syndrome with CC).

After a few hours, the patient had the gastrointestinal bleeding. After 24 days the patient was discharged from the hospital, he recovered, it allowed hemocorrection, which was carried out correctly and timely

Clinical Example 2. Patient K., 18 years old, entered the SBCH 'Specialized Clinical Infectious Diseases Hospital' of Krasnodar city, 11.07.17 it was his 5th day of a disease. The disease began with weakness, headache, increase of body temperature up to 38.3°C, pain of joints and muscles. On the second day, nausea and loose stool appeared 2 times a day. On the second day he had nausea and diarrhea twice a day. On the third day of the disease, he saw a darkening of the urine, the temperature of his body normalized. On the 4th day he had dyspnea, and the volume of urine decreased. 10 days before the disease, he rested with his friends in the village. He was hospitalized with an supposed diagnosis of 'Leptospirosis',



Рис. 2. Блок классификационного анализа коагулопатии в медицинской СППР при заболеваниях лептоспирозом [8, 13]. Больной С., табл. 3, 4, клинический пример 1.

Fig. 2. The screenshot of the Unit classification analysis of coagulopathy in medical DSS in the cases of leptospirosis [8, 13]. Patient S., table 3, 4, Clinical Example 1.



Рис. 3. Блок СППР [8, 13]. Больной К., табл. 3, 4, клинический пример 2.

Fig. 3. The screenshot of the Unit of MDSS [8, 13]. Patient K., table 3-4, Clinical Example 2.

влажные мелкопузырчатые хрипы, больше справа, ЧДД – 26/мин. АД 90/60 мм рт. ст., ЧСС – 104/мин. Печень резко увеличена, чувствительна при пальпации. Симптом «поколачивания» по поясничной области отрицателен с обеих сторон. Менингеальных знаков и очаговой симптоматики не выявлено. Диагноз: Лептоспироз, желтушная форма, тяжелое течение. Осложнения: СПОН: септический шок, острое почечное повреждение, РДСВ, острая печеночная недостаточность, вариант нарушения гемостаза не установлен. Диагноз подтвержден в РМАЛ (1:3200 с *L. icterohaemorrhagiae*).

Лабораторные анализы при поступлении – см. табл. 3 и 4. Значения x_1, \dots, x_7 подставлены в формулы определения вариантов нарушения гемостаза G_1, \dots, G_6 , получили: G_1 (ДВС) = 152,217256179; G_2 (КП) = 99,905499310; G_3 (ИТ) = 157,897732669; G_4 (нет коагулопатии) = 142,663673684; G_5 (печеночная) = 137,326228614; G_6 (уремическая) = 135,813526159. Среди чисел G_1, \dots, G_6 наибольшее значение G_3 (ИТ), следовательно, у больного К. вариант нарушения гемостаза – изолированная тромбоцитопения.

Пациенту не потребовалось активных терапевтических вмешательств в систему гемостаза, сниженный уровень тромбоцитов через 5 дней уже достиг $152 \times 10^9/l$. Больной на 20-й день выписан с выздоровлением.

Заключение

Нами предложена новая технология отбора значимых факторов для прогнозирования варианта коагулопатии при лептоспирозе. Используя оригинальный интегральный маркер КВП, нам удалось ранжировать лабораторные параметры по степени влияния на результат классификации. Так, из 11 важных лабораторных показателей самым значимым оказался A_0 – минимальная амплитуда ЭКоГ. Электрокоагулограмма относится к инструментальным функциональным методам экспресс-диагностики системы гемостаза, позволяющим оценить реальное поведение и взаимодействие всех звеньев системы гемостаза в исследуемом образце крови. К сожалению, в последнее десятилетие метод ЭКоГ незаслуженно забыт по причине прекращения выпуска отечественного коагулографа «Н-334» и появления относительно доступных стандартизованных методик: тромбозластографии (ТЭГ), теста тромбодинамики и других. В работе Синькова С.В. и Заболотских И.Б., 2017 [14] показано, что метод ЭКоГ по сравнению с «золотым стандартом» диагностики, ТЭГ, обладает высокой точностью верификации гипокоагуляции и гиперкоагуляции, а в диагностике гиперфибринолиза преимущество имеет ТЭГ. Несмотря на возрастающий интерес к инструментальным функциональным методам экспресс-диагностики, нами показана возможность определения варианта коагулопатии при лептоспирозе с такой же высокой точностью ($P = 100$) и без параметров ЭКоГ (A_0 и T_{cc}), Св.Нб и Г-6-ФДГ (выборка N , табл. 2). Отказавшись от 4 предикторов (A_0 , T_{cc} , Св.Нб, Г-6-ФДГ), мы видим возрастание значимости параметра РКФМ и/или D-димер. Действительно, D-димер является одним из наиболее надежных ранних показателей тромбообразования и фибринолиза, имеет прогностическое значение и обладает особенно высокой негативной предсказательной ценностью. Повышение содержания D-димера – наиболее характерный маркер ДВС-синдрома различных вариантов ини-

which was established by a doctor of the polyclinic. At the admission, his condition was difficult, due to multiple organ failure. His body temperature was 37.0°C. The patient was in the mind and adequate. Objective examination by a doctor: its skin and sclera were intensely yellow. There are no active manifestations of hemorrhagic syndrome. His lungs had a weakened breathing and wet bubbling wheezing, the right lung has more wheezing, FRM was 26/min. AP was 90/60 mmHg., Heart rate was 104/min. His liver was rapid enlarged, sensitive to palpation. The symptom of 'effleurage' on the lumbar region on both sides was negative. The meningeal signs and the focal symptoms were not revealed. Diagnosis: Leptospirosis, icteric type, severe condition. Complications: SMOF (syndrome of multiple organ failure): septic shock, acute renal damage, RDSA, acute renal insufficiency, the variant of hemostasis violation was not established. The diagnosis was confirmed by RMAL (1:3200 with *L. Icterohaemorrhagiae*).

The laboratory tests of admission patient are table 3, 4. The values x_1, \dots, x_7 was substituted to the classification functions G_1, \dots, G_6 . Obtained: G_1 (DIC) = 152,217256179; G_2 (consumption coagulopathy) = 99,905499310; G_3 (IT) = 157,897732669; G_4 (no coagulopathy) = 142,663673684; G_5 (hepatic) = 137,326228614; G_6 (uremic) = 135,813526159. The highest value was G_3 among the values G_1, \dots, G_6 , therefore, patient K. had the isolated thrombocytopenia.

The patient did not need active therapy of the hemostasis system, after 5 days, the reduced platelet count increased to $152 \cdot 10^9/l$. After 20 days the patient was discharged from the hospital, he recovered.

Conclusion

We have proposed a new select technology of significant factors to predict the type of coagulopathy in leptospirosis. We ranked the laboratory parameters by the influence degree on the classification result, using the original CPI marker. Thus, the minimum amplitude of a blood clot (MABC) of the EcoG was the most significant of 11 valuable laboratory parameters. The electrocoagulogram is an instrumental functional method of the rapid diagnosis of the hemostasis system, which allows you to evaluate the real interaction of all hemostasis system parts using the blood sample under study. Unfortunately, in the last decade the EcoG method has been undeservedly forgotten, due to the facts that the release of the domestic coagulograph 'N-334' was ended and the emergence of available standardized techniques: thromboelastography (TEG), thrombodynamics test (TD) and others. The research of S.V. Sinkov. and I.B. Zabolotskikh, 2017 [14] showed that EcoG method has a high accuracy of verification of hypocoagulation and hypercoagulation compared to the TEG, which is the diagnosis standard, TEG has the advantage of diagnosing hyperfibrinolysis. Despite the growing interest to the instrumental functional methods of rapid diagnostics, we have shown the possibility of determining the type of coagulopathy in leptospirosis with the same high accuracy ($P=100$), without EcoG parameters (MABC, LBC), FH and G-6-PDG (the set N , table 2). We observe an increase of the significance of the parameter SFM (D-dimer), when to reject of 4 predictors (MABC, LBC, FH, G-6-PDG). Indeed, D-dimer is

циации. В «коллективе» из 7 предикторов (выборка N, табл. 2) повышается значимость параметров оценки сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. В отличие от других звеньев гемостаза, нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена при тяжелом лептоспирозе – обязательный признак. Поэтому высокий КВП $S_{ар}$ и ФВ патогенетически объясним и закономерен. ФВ, синтезируемый эндотелием сосудов, инициирует агрегацию тромбоцитов, участвует в коагуляционном гемостазе и является достоверным маркером дисфункции эндотелия. А интегральный показатель $S_{ар}$ характеризует, прежде всего, активацию тромбоцитарного звена.

«Локальные» тесты (АЧТВ, ПТИ), позволяющие оценить коагуляционное звено гемостаза, отражающие суммарное содержание факторов свертывания, показали невысокое влияние на результат классификации. Низкий уровень ПТИ характерен только для печеночной коагулопатии (табл. 1). В нашем исследовании признаки печеночной коагулопатии зарегистрированы только у 17 из 475 больных (3,6%), что в большей степени условно, так как при синдроме последовательных органических повреждений печеночная коагулопатия может трансформироваться в типичный ДВС-синдром. АЧТВ высокочувствительно к терапии гепарином натрия, что снижает его дифференциально-диагностическое значение. Все вышеперечисленное объясняет низкий КВП этих лабораторных показателей.

Созданная эффективная технология оценки информативности предикторов позволила получить алгоритмы классификации коагулопатий при лептоспирозе. Результаты нейросетевого и дискриминантного анализа по различным наборам предикторов могут быть использованы для прогноза варианта нарушения гемостаза, обеспечивая 100% выборочной точности (при уровне значимости 0,01 доверительный интервал от 98% до 100% по методу Вилсона) для HC-классификации и 97% (при уровне значимости 0,05 доверительный интервал от 95% до 98% по методу Вилсона) для DA-классификации. Созданный нами способ дифференциальной диагностики коагулопатии при лептоспирозе (патент на изобретение №2659719) позволит в кратчайшие сроки интерпретировать результаты комплекса лабораторных исследований, быстро, объективно и унифицированно решить задачу прогнозирования варианта коагулопатии и определения дальнейшей терапевтической тактики. Указанный алгоритм классификации реализован на C# в виде автономного программного блока медицинской системы поддержки принятия решений с удобным интерфейсом (рис. 2, 3), позволяющим определить с указанной точностью вид коагулопатии при лептоспирозе по набору из 7 лабораторных показателей [8]. Простота и надежность полученного способа прогноза варианта нарушения гемостаза убедительно продемонстрирована на клинических примерах.

Финансирование

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Соболева ГЛ, Ананьина ЮВ, Непоклонова ИВ. Актуальные вопросы лептоспироза людей и животных. РМЖ. 2017;8:14-8.

one of the old reliable parameters, it is used for determined thrombus formation and fibrinolysis, it has a predictive ability and a high predictive value for bad results. The increase of the value D-dimer is the most characteristic marker of DIC-syndrome of various initiation variants. The significance of the evaluation parameters of the vascular-platelet part of hemostasis increases in the set of 7 predictors (set N, table 2). The violation of the vascular-platelet part is an indispensable sign of severe leptospirosis, unlike other parts of hemostasis. Therefore, high CPI values of PAA and vWF:RCo are pathogenetically explained and are natural. vWF:RCo, which is synthesized by the vascular endothelium, initiates platelet aggregation, participates in the coagulation hemostasis and it is a reliable marker of endothelial dysfunction. The parameter PAA characterizes the activation of the platelet part.

'Local' tests (APTT, PTI) showed a low influence to the result of classification, they allow assessing the coagulation part of hemostasis, reflect the total content of coagulation factors, respond to anticoagulant therapy. The low level of PTI characterize only for hepatic coagulopathy (tab.1). In our research, only 17 of 475 patients (3.6%) had signs of hepatic coagulopathy, it is conditional, since hepatic coagulopathy can be transformed into a typical DIC syndrome, when patient have the syndrome of sequential organ damage. APTTV is highly sensitive to heparin sodium therapy, it decrease its differential diagnostic value. All of the above explains the low value of the CPI of these laboratory parameters.

Created effective technology for evaluation of the information about the laboratory predictors allowed to create the classification algorithm of coagulopathies in leptospirosis. Results of neural network and discriminant analysis by using the different sets of predictors can be used to predict the variant of hemostasis disorder, they provide the accuracy of 100% of the NN classification and the accuracy of 97% of the DA classification. We developed the method of differential diagnosis of coagulopathy in leptospirosis [patent of invention No. 2659719] will allow in the shortest possible time to interpret the results of a complex of laboratory research, solve the problem of predicting coagulopathy and determining further therapeutic tactics quickly, objectively and unified. We created the classification algorithm on C # as a standalone software unit of medical decision support system, with a user-friendly interface (Fig. 2, 3), which allows to determine with specified accuracy the type of coagulopathy in leptospirosis by using the set of set of 7 laboratory parameters [8]. We convincingly demonstrated by clinical examples simplicity and reliability of the obtained method to predict the variant of the hemostasis disorder.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Conflict of interests

The authors declare that there is not conflict of interests.

References

1. Soboleva GL, Anan'ina YuV, Nepoklonova IV. Actual Problems of Human and Animal Leptospirosis. RMJ (Russian Medical Journal). 2017;8:14-8. (In Russian).

- Delmas B, Jabot J, Chanareille P, Ferdynus C, Allyn J, Allou N, et al. Leptospirosis in ICU: A Retrospective Study of 134 Consecutive Admissions. *Crit Care Med*. 2018 Jan;46(1):93-99. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002825
- Ayral F, Djelouadji Z, Raton V, Zilber AL, Gasqui P, Faure E. et al. Hedgehogs and Mustelid Species: Major Carriers of Pathogenic *Leptospira*, a Survey in 28 Animal Species in France. *PLoSOne*. 2016 Sep 28; 11(9): e0162549. DOI: 10.1371/journal.pone.0162549
- Ludwig B, Zotzmann V, Bode C, Staudacher DL, Zschiedrich S. Lethal pulmonary hemorrhage syndrome due to *Leptospira* infection transmitted by pet rat. *IDCases*. 2017 Apr 28;8:84-86. DOI: 10.1016/j.idcr.2017.04.016
- Синьков СВ, Заболотских ИБ. Алгоритм дифференциальной диагностики периоперационных нарушений гемостаза. Тромбоз, гемостаз и реология. 2016;S3(67):381-2.
- Заболотских ИБ, Синьков СВ, Клевко ВА. К вопросу о выборе антитромботического средства. Кубанский научный медицинский вестник. 2001;2:18-30.
- Мойсова ДЛ, Лебедев ВВ, Подсадная АА. Дифференциальная диагностика коагулопатий при лептоспирозе. *Инфекционные болезни*. 2015;13(S1):230.
- Шкиря ТВ, Мойсова ДЛ, Усатиков СВ, Городин ВН. Классификационный анализ коагулопатии в системе поддержки принятия решений при заболеваниях лептоспирозом. *Современные наукоемкие технологии*. 2017;2:74-82.
- Сараев ИА, Боева АН, Вишневецкий ВИ. Альтернативные возможности дифференцирования коронарогенных и некоронарогенных заболеваний миокарда. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2013;4:103-9.
- Авдеева МГ, Мойсова ДЛ, Зенцова ОА, Костомаров АМ. Гематологические параметры в характеристике анемии при лептоспирозе. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2001;5:8-12.
- Авдеева МГ, Мойсова ДЛ, Городин ВН, Костомаров АМ, и др. Роль глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в патогенезе анемии при лептоспирозе. *Клиническая медицина*. 2002;80(6):42-4.
- Мойсова ДЛ, Лебедев ВВ, Подсадная АА. Тромбоцитопения при лептоспирозе. *Фундаментальные исследования*. 2013;9-1:94-8.
- Шкиря ТВ, Мойсова ДЛ. Программа для дифференциальной диагностики коагулопатии при лептоспирозе. *Реестр программ для ЭВМ № 2017615052 от 03.05.17*.
- Синьков СВ, Заболотских ИБ. Сравнительная характеристика методов тромбозаграфии и электрокоагулографии для оценки системы гемостаза. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2017;2(70):39-44. DOI: 10.25555/THR.2017.2.0782
- Delmas B, Jabot J, Chanareille P, Ferdynus C, Allyn J, Allou N, et al. Leptospirosis in ICU: A Retrospective Study of 134 Consecutive Admissions. *Crit Care Med*. 2018 Jan;46(1):93-99. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002825
- Ayral F, Djelouadji Z, Raton V, Zilber AL, Gasqui P, Faure E. et al. Hedgehogs and Mustelid Species: Major Carriers of Pathogenic *Leptospira*, a Survey in 28 Animal Species in France. *PLoSOne*. 2016 Sep 28; 11(9): e0162549. DOI: 10.1371/journal.pone.0162549
- Ludwig B, Zotzmann V, Bode C, Staudacher DL, Zschiedrich S. Lethal pulmonary hemorrhage syndrome due to *Leptospira* infection transmitted by pet rat. *IDCases*. 2017 Apr 28;8:84-86. DOI: 10.1016/j.idcr.2017.04.016
- Sinkov SV, Zabolotskikh IB. Algorithm for differential diagnostics of perioperative hemostatic disorders. *Tromboz, gemostaz i Reologia*. 2016;S3(67):381-2. (In Russian).
- Zabolotskikh IB, Sinkov SV, Klevko VA. The choice of antithrombotic agents. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2001;2:18-30. (In Russian).
- Mojsova DL, Lebedev VV, Podsadnyaya AA. Impairment of haemostasis in leptospirosis. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2015;13(S1):230. (In Russian).
- Shkiryа TV, Moysova DL, Usatikov SV, Gorodin VN. Classification analysis of coagulopathy in the decision support system when happened the leptospirosis diseases. *Modern High Technologies*. 2017;2:74-82. (In Russian).
- Saraev IA, Boeva AN, Vishnevsky VI. Alternative possibilities of differential diagnostics of coronarogenic and non-coronarogenic myocardial diseases. *«Kursk scientific and practical bulletin «Man and his health»*. 2013;4:103-9. (In Russian).
- Avdeeva MG, Mojsova DL, Zencova OA, Kostomarov AM. Hematological parameters in the characteristic of anemia in leptospirosis. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2001;5:8-12
- Avdeeva MG, Mojsova DL, Gorodin VN, Kostomarov AM, et al. Pathogenetic role of glucose-6-phosphate dehydrogenase in leptospirosis anemia. *Clinical Medicine (Klinicheskaya Meditsina)*. 2002;80(6):42-4. (In Russian).
- Moysova DL, Lebedev VV, Podsadnyaya AA. Thrombocytopenia in leptospirosis. *Fundamental Research*. 2013;9-1:94-8. (In Russian).
- Shkiryа TV, Mojsova DL. Differential diagnosis of coagulopathy in leptospirosis. *Reestr programm dlya EVM № 2017615052, 03.05.17* (In Russian).
- Sinkov SV, Zabolotskikh IB. Comparative characteristic of thromboelastography and electrocoagulography for hemostasis assessment. *Tromboz, gemostaz i Reologia*. 2017;2(70):39-44. DOI: 10.25555/THR.2017.2.0782 (In Russian).

Информация о соавторах:

Усатиков Сергей Васильевич, доктор физико-математических наук, профессор кафедры математических и компьютерных методов Кубанского государственного университета
Адрес: 350040, Краснодар, ул. Ставропольская, 149
Телефон: (861) 219-9502
E-mail: sv@usatikov.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0229-8771>

Шкиря Татьяна Васильевна, соискатель Кубанского государственного технологического университета
Адрес: 350072, Краснодар, ул. Московская, 2
Телефон: (861) 255-03-85
E-mail: shkiryа.tatiana@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2217-3151>

Городин Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Кубанского государственного медицинского университета
Адрес: 350015, Краснодар, ул. Седина, 204
Телефон: 8 (861) 255-44-23
E-mail: vgorodin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3062-7595>

Information about co-authors:

Sergey V. Usatikov, PhD, DSc in Physics and Mathematics, professor at the department of Mathematical and Computer Methods Kuban State University
Address: 149 Stavropolskaya str., Krasnodar, 350040, Russian Federation
Phone: (861) 219-9502
E-mail: sv@usatikov.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0229-8771>

Tat'yana V. Shkiryа, candidate of the Kuban State Technological University
Address: 2 Moskovskaya str., Krasnodar, 350072, Russian Federation
Phone: (861) 255-03-85
E-mail: shkiryа.tatiana@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2217-3151>

Vladimir N. Gorodin, MD, PhD, DCS, professor, head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology Kuban State Medical University
Address: 204 Sedina str., Krasnodar, 350015, Russian Federation
Phone: (861) 255-4423
E-mail: vgorodin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3062-7595>