

УДК 616.381.002–037

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ ИНДЕКСОВ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДА ПЕРИТОНИТА

*В. А. Сипливый, Е. В. Ковь, Д. В. Евтушенко**Харьковский национальный медицинский университет*

APPLICATION OF THE LEUKOCYTE INDICES FOR PROGNOSTICATION OF PERITONITIS OUTCOME

*V. A. Sipliviy, E. V. Kohn, D. V. Yevtushenko***РЕФЕРАТ**

При обследовании 49 больных, у которых диагностирован перитонит, определяли значение 18 лейкоцитарных индексов, установлены достоверные различия показателей у выживших и умерших больных. Определены критические значения индексов, позволяющие прогнозировать высокую вероятность летального исхода.

Ключевые слова: перитонит; прогнозирование исхода; лейкоцитарные индексы.

SUMMARY

While examination of 49 patients, in whom peritonitis was diagnosed, the values of 18 leukocyte indices were determined, trustworthy differences of the indices were established in survivors and dead patients. Critical values of the indices, permitting to prognosticate high possibility of lethal outcome occurring, were determined.

Key words: peritonitis; the outcome prognostication; leukocyte indices.

Перитонит — наиболее частая форма интраабдоминальной инфекции, несмотря на постоянное совершенствование техники оперативного вмешательства, прогресс в развитии анестезиологии и интенсивной терапии, а также внедрение новых антибактериальных средств, он является основной причиной смерти больных хирургического профиля, летальность при распространенном перитоните составляет от 30 до 86% [1, 2].

Ведущими факторами, определяющими исход перитонита, являются тяжесть эндогенной интоксикации и иммунореактивность организма. При благоприятном течении воспалительного процесса клетки иммунной системы продуцируют большое количество провоспалительных цитокинов: интерлейкины (ИЛ), в том числе ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухолей- α , интерферон- γ и др. При неспособности организма сформировать адекватную реакцию вследствие преобладания провоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 и др.) после операции начинается усиленное размножение микроорганизмов, что способствует гиперпродукции цитокинов, формированию полиорганной недостаточности, гибели организма [3, 4].

Для своевременного прогнозирования тяжести течения перитонита и коррекции проводимого лечения необходима оценка реакции организма на инфекционный процесс. Одним из наиболее простых и доступных методов оценки реакции иммунной системы при различных заболеваниях является определение лейкоцитарных индексов — соотношения популяций клеток крови, которые косвенно позволяют судить о преобладании ответа про- или противовоспалительных цитокинов [3, 5, 6]. В то же время, анализ данных литературы свидетельствует о недостаточной освещенности значимости лейкоцитарных индексов при прогнозировании тяжести течения и исхода заболевания у больных перитонитом.

Целью исследования явилось определение лейкоцитарных индексов, значимо различающихся до и

после операции у выживших и умерших больных перитонитом, а также критических значений индексов, которые позволяют прогнозировать вероятность летального исхода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 49 больных с распространенным перитонитом, из них выжили — 24, умерли — 25. Перед операцией, в 1 — 2, на 5 — 7-е и 10 — 12-е сутки после операции определяли показатели гемограммы, с использованием которых рассчитывали 18 лейкоцитарных индексов.

1. Индекс Гаркави (ИГ = лимфоциты / сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты).

2. Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ Я. Я. Кальф—Калифа) ЛИИ = $(4 \times \text{миелоциты} + 3 \times \text{мегамиелоциты} + 2 \times \text{палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты} + 1 \times \text{сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты}) \times (\text{плазмоциты} + 1) / [(\text{моноциты} + \text{лимфоциты}) \times (\text{эозинофильные гранулоциты} + 1)]$.

3. ЛИИ в модификации Б. А. Рейса, ЛИИ Рейса = $(\text{миелоциты} + \text{мегамиелоциты} + \text{палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты} + \text{сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты}) / (\text{моноциты} + \text{лимфоциты} + \text{эозинофильные гранулоциты})$.

4. Гематологический показатель интоксикации (ГПИ) по В. С. Васильеву с дополнениями П. И. Потейко. ГПИ = ЛИИ $\times K_{\text{лей}} \times K_{\text{СОЭ}} \times K_{\text{эр}} \times K_{\text{тром}}$, где $K_{\text{лей}}$, $K_{\text{СОЭ}}$, $K_{\text{эр}}$ и $K_{\text{тром}}$ — коэффициенты, соответствующие количеству лейкоцитов, СОЭ, эритроцитов и тромбоцитов, определенные по таблицам [7].

5. Ядерный индекс степени эндотоксикоза (ЯИСЭ) = $(\text{моноциты} + \text{мегамиелоциты} + \text{палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты}) / \text{сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты}$.

6. Ядерный индекс сдвига (ЯИС = миелоциты + мегамиелоциты + палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты) / сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты).

7. Индекс алергизации (ИА) = $[\text{лимфоциты} + 10 \times (\text{эозинофильные гранулоциты} + 1)] / (\text{палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты} + \text{сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты} + \text{моноциты} + \text{базофилы})$.

8. Индекс иммунореактивности (ИИР) = $(\text{лимфоциты} + \text{эозинофильные гранулоциты}) / \text{моноциты}$ (по Д. О. Иванову и соавторам).

9. Индекс соотношения нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов (ИСНМ) = $(\text{миелоциты} + \text{мегамиелоциты} + \text{палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты} + \text{сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты}) / \text{моноциты}$.

10. Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ) = $\text{лимфоциты} / \text{моноциты}$.

11. Индекс соотношения лимфоцитов и эозинофильных гранулоцитов (ИСЛЭ) = $\text{лимфоциты} / \text{эозинофильные гранулоциты}$ — при наличии эозинофильных гранулоцитов и ИСЛЭ = $\text{лимфоциты} / \text{лимфоциты}$ — при их отсутствии.

нофильные гранулоциты — при наличии эозинофильных гранулоцитов и ИСЛЭ = лимфоциты — при их отсутствии.

12. Индекс соотношения эозинофильных гранулоцитов и лимфоцитов (ИСЭЛ), предложенный нами. ИСЭЛ = $\text{эозинофильные гранулоциты} / \text{лимфоциты}$, индекс не зависит от наличия эозинофильных гранулоцитов.

13. Индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ) = $(\text{лейкоциты} \times \text{СОЭ}) / 100$.

14. Индекс соотношения агранулоцитов и СОЭ (ИСЛМСОЭ) = $(\text{лимфоциты} + \text{моноциты}) / \text{СОЭ}$.

15. Нейтрофильно—лимфоцитарный коэффициент (НЛК) = $(\text{миелоциты} + \text{мегамиелоциты} + \text{палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты} + \text{сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты}) / \text{лимфоциты}$.

16. Индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ) = $(\text{эозинофильные гранулоциты} + \text{базофильные гранулоциты} + \text{миелоциты} + \text{мегамиелоциты} + \text{палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты} + \text{сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты}) / (\text{моноциты} + \text{лимфоциты})$.

17. Лимфоцитарно—гранулоцитарный индекс (ЛГИ) = $(\text{лимфоциты} \times 10) / (\text{эозинофильные гранулоциты} + \text{базофильные гранулоциты} + \text{миелоциты} + \text{мегамиелоциты} + \text{палочкоядерные} + \text{сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты})$ [8].

18. Показатель интоксикации (ПИ), предложенный нами. ПИ = $(\text{ЛИИ} \times \text{лейкоциты} \times \text{СОЭ}) / 1000$, представляет модификацию ГПИ, без необходимости пересчета абсолютных значений в коэффициенты, поэтому более простой в применении в практической работе.

Статистическая обработка данных проведена с использованием общепринятых методов, сравнение признаков у выживших и умерших больных — с использованием U—теста Манна—Уитни.

Для объективной оценки лейкоцитарных индексов в соответствии с динамикой значений после операции у выживших и умерших больных применен метод иерархического кластерного анализа, значения индексов предварительно нормализованы от 0 до 1.

Для определения критических значений индексов у больных при низкой и высокой летальности использован метод CART (Classification and Regression Tree — "Дерево классификации и регрессии"). Для оценки возможности на основании анализа индексов выделять группы больных с низкой и высокой вероятностью летального исхода (дискриминирующей способности) применен метод ROC (Receiver Operator Characteristic) — анализ с определением площади под ROC—кривой (AUC — Area Under the Curve). Высокие значения AUC соответствуют высокой дискриминирующей способности, наилучшая

дискриминирующая способность — при значении AUC 0,9 — 1,0 [9].

Посчитаны непараметрические коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (r) между значениями индексов и исходом заболевания, при этом благоприятный исход обозначен "0", летальный — "1". При отрицательном коэффициенте корреляции увеличение индекса свидетельствует о благоприятной динамике заболевания, при положительном — об ухудшении состояния больного.

Статистическая обработка проведена с использованием программы Hierarchical Clustering Explorer Version 3.0 (Human Computer Interaction Laboratory, University of Maryland, College Park, USA) [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе показателей клеточного состава крови установлено, что до операции достоверных различий показателей гемограммы у выживших и умерших больных не было. В 1 — 2-е сутки после операции наблюдали достоверные различия содержания метамиелоцитов: $(0,48 \pm 0,24)\%$ — у выживших, $(1,38 \pm 0,36)\%$ — у умерших; палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов: $(15,79 \pm 1,49)\%$ — у выживших, $(23,44 \pm 2,50)\%$ — у умерших; сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов: $(65,13 \pm 2,53)\%$ — у выживших, $(56,88 \pm 3,06)\%$ — у умерших. На 5 — 7-е сутки после операции отмечены значимые различия уровня гемоглобина, количества эритроцитов, палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов и эозинофильных гранулоцитов, лимфоцитов, моноцитов и СОЭ.

На основе анализа показателей клеточного состава крови посчитаны лейкоцитарные индексы перед операцией и в различные сроки после нее.

При анализе динамики значений индексов после операции у выживших и умерших больных все показатели разделены на 4 группы (рис. 1, 2).

Первая группа — индексы, значения которых постепенно уменьшались после операции у выживших больных и увеличивались — у умерших. В зависимости от динамики значений у умерших выделены две подгруппы.

Ia: индексы, значения которых постепенно увеличивались после операции: ЛИИ Рейса, ИСЛ, ЛИИ, ПИ, ГПИ, НЛК, ИЛСОЭ;

Ib: индексы, значения которых значительно увеличивались в 1 — 2-е сутки, а затем уменьшались: ЯИСЭ, ЯИС.

Вторая группа — значения индексов значительно увеличивались на 5 — 7-е сутки у выживших больных, у умерших — незначительно увеличивались в 1 — 2-е сутки или практически не изменялись: ЛГИ, ИГ, ИА, ИСЭЛ.

Третья группа — значения индексов у выживших больных значительно увеличивались в 1 — 2-е сутки, затем резко уменьшались; у умерших плавно повышались на 5 — 7-е сутки: ИСЛМ, ИИР, ИСЛЭ. Индекс ИСЛЭ из данного кластера несколько отличался от двух других: его значения несколько менее резко повышались в 1 — 2-е сутки у выживших и практически не изменялись у умерших. Этот индекс присоединяется к кластеру, состоящему из ИСЛМ и ИИР, в последнюю очередь.

Четвертая группа — значения индексов синхронно изменялись у выживших и умерших больных с более высокими абсолютными значениями у выживших больных: ИСЛМСОЭ, ИСНМ.

Перед операцией достоверные различия гематологических индексов у выживших и умерших больных не выявлены. В 1 — 2-е сутки после операции наблюдали значимые различия ГПИ, ЯИС и ЯИСЭ ($P < 0,05$) (см. таблицу). Наилучшая дискриминирующая способность характерна для ЯИСЭ и ЯИС — AUC составляла соответственно 0,74 и 0,73. Использование метода CART позволило определить критические зна-

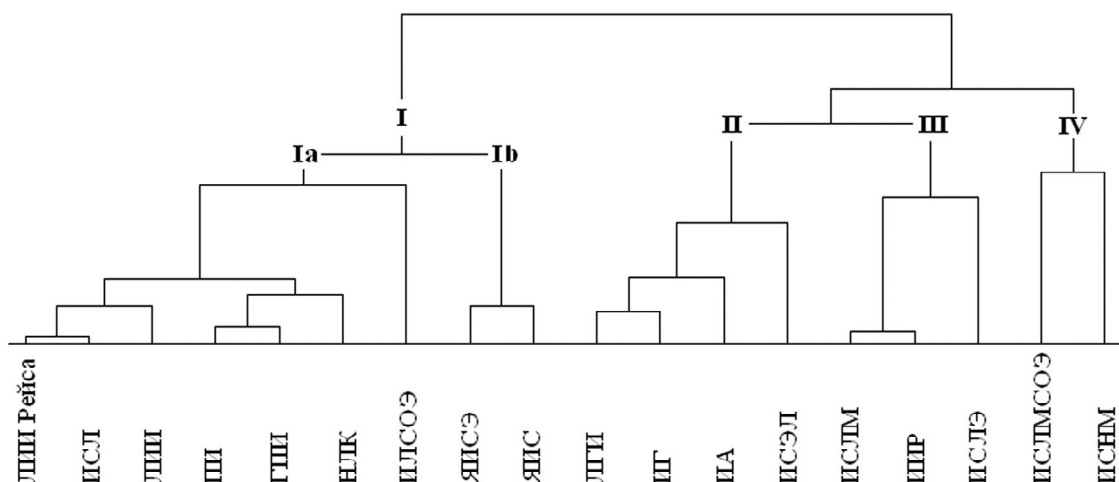


Рис. 1. Иерархическая кластеризация лейкоцитарных индексов в зависимости от динамики их значений после операции: I — IV — кластеры.

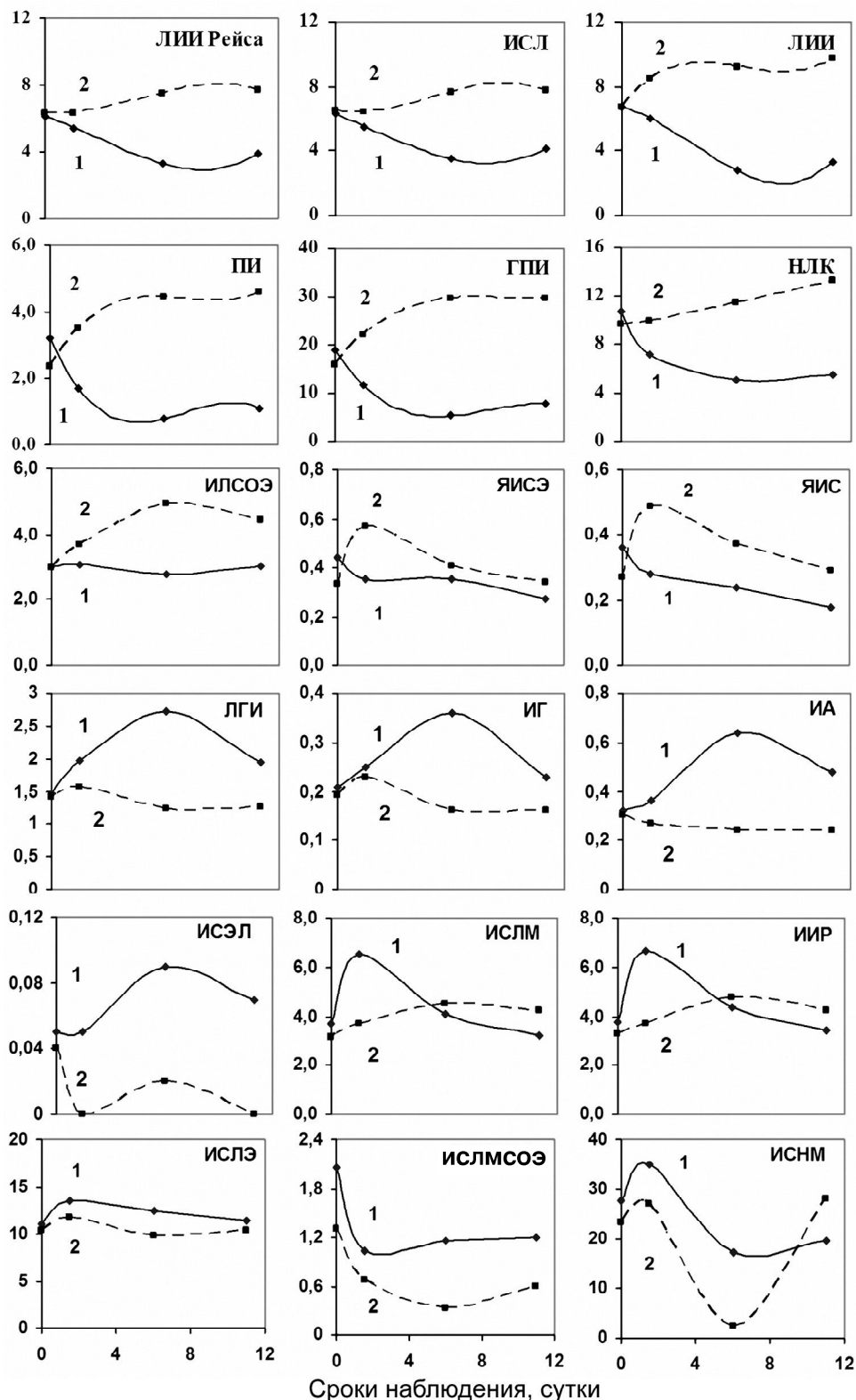


Рис. 2. Динамика значений лейкоцитарных индексов после операции у выживших (1) и умерших (2) больных.

чения индексов, на основании которых возможно наиболее точно выделить группы больных с низкой и высокой летальностью: критическое значение ГПИ составило 11,44 (при ГПИ 11,44 и меньше летальность была 26,09%, больше 11,44 – 66,67%), ЯИСЭ – 0,37 (при превышении критического значения ле-

тальность увеличивалась в 4,12 раза), ЯИС – 0,48 (при превышении летальность возрастала в 3,21 раза).

На 5 – 7-е сутки после операции у выживших и умерших больных достоверно различались ГПИ, ИСЛМСОЭ и ПИ ($P < 0,0005$), ИА, ИЛСОЭ, ИСЛ, ЛИИ и

Лейкоцитарные индексы у выживших и умерших больных

Индекс	r	AUC	Величина показателя		Критическое значение (к)	Летальность, % при значении индекса	
			у выживших	у умерших		меньше к	больше к
1 – 2–е сутки после операции							
ГПИ	0,38	0,72	11,61±2,30	22,13±4,45	11,44	26,09	66,67
ЯИС	0,39	0,73	0,28±0,04	0,49±0,07	0,48	24	76,92
ЯИСЭ	0,40	0,74	0,35±0,04	0,57±0,07	0,37	15,79	65
5 – 7–е сутки после операции							
ГПИ	0,73	0,94	5,36±1,40	29,67±8,10	12,58	6,25	88,89
ИА	-0,55	0,84	0,64±0,09	0,26±0,03	0,32	66,67	6,67
ИГ	-0,45	0,78	0,36±0,05	0,16±0,02	0,27	60	0
ИСЛСОЭ	0,55	0,84	2,79±0,4	4,95±0,67	2,56	0	52,94
ИСЛ	0,63	0,88	3,53±0,43	7,66±1,63	3,53	0	64,29
ИСЛМСОЭ	-0,71	0,93	1,16±0,15	0,33±0,06	0,45	87,5	10,53
ИСНМ	0,41	0,75	17,33±2,43	38,86±9,54	38,75	21,74	100
ИСЭЛ	-0,43	0,74	0,09±0,02	0,02±0,02	0,02	53,33	7,69
ЛГИ	-0,49	0,80	2,73±0,36	1,23±0,17	2,22	60	0
ЛИИ	0,61	0,87	2,77±0,64	9,23±2,40	4,06	7,14	66,67
ЛИИ Рейса	0,62	0,88	3,30±0,43	7,53±1,65	3,44	0	64,29
НЛК	0,49	0,80	5,15±0,86	11,44±3,63	4,47	0	60
ПИ	0,73	0,94	0,79±0,26	4,44±1,20	1,81	6,25	88,89
Различия показателей в 1 – 2–е сутки после операции и перед ней							
ГПИ	0,37	0,72	-7,52±3,96	7,72±6,18	11,5	37,5	100
ПИ	0,38	0,72	-1,50±0,84	1,65±1,08	2,08	40	100
ЯИС	0,51	0,79	-0,08±0,06	0,23±0,06	-0,07	8,33	60
ЯИСЭ	0,45	0,76	-0,10±0,08	0,24±0,07	-0,04	13,33	60,87
Различия показателей на 5 – 7–е и 1 – 2–е сутки после операции							
ИА	-0,47	0,81	0,27±0,08	-0,02±0,03	0,15	50	0
ИГ	-0,43	0,78	0,12±0,06	-0,08±0,06	0,10	50	0
ИСЛ	0,54	0,84	-2,33±0,70	2,73±1,59	2,88	0	42,86
ИСНМ	0,57	0,87	-19,12±5,93	23,18±10,37	-5,5	0	53,85
ЛИИ	0,48	0,81	-3,54±1,12	3,14±2,38	0,14	11,77	71,43
ЛИИ Рейса	0,49	0,81	-2,46±0,74	2,62±1,58	1,07	11,76	71,43
ПИ	0,58	0,87	-1,16±0,40	2,28±1,72	0,42	6,25	85,71
Различия показателей на 5 – 7–е сутки после операции и перед ней							
ИА	-0,61	0,87	0,33±0,09	-0,06±0,05	0,12	64,29	0
ИГ	-0,39	0,75	0,18±0,06	0±0,03	0,11	50	0
ИСЛ	0,39	0,74	-3,42±0,78	0,99±2,18	1,79	22,73	100
ИСЭЛ	-0,40	0,75	0,04±0,04	-0,03±0,03	0,01	53,33	7,69
ЛГИ	-0,44	0,77	1,41±0,42	-0,06±0,27	1,15	50	0
ЛИИ	0,46	0,78	-4,65±1,31	2,78±3,24	1,73	15,79	85,71
ЛИИ Рейса	0,40	0,75	-3,50±0,80	1,12±2,18	1,79	22,73	100
ПИ	0,52	0,80	-3,63±1,50	1,77±1,88	1,18	23,08	100

Примечание. Представлены только индексы, которые достоверно различались у выживших и умерших больных (P < 0,05).

ЛИИ Рейса (P < 0,005), а также ИГ, ИСНМ, ИСЭЛ, ЛГИ и НЛК (P < 0,05). Наилучшая дискриминирующая способность характерна для ГПИ и ПИ – AUC составила 0,94 для обоих индексов, а также ИСЛМСОЭ – AUC составила 0,93. Для ГПИ на 5 – 7–е сутки после операции критическим значением было 12,58 (летальность возрастала в 2,67 раза), для ПИ – 1,81 (летальность возрастала в 14,22 раза), для ИСЛМСОЭ – 0,45.

На 10 – 12–е сутки после операции достоверные различия показателей не выявлены, что, вероятно, обусловлено небольшим числом больных, все еще находившихся в стационаре – 10 из группы выживших и 3 – из группы умерших.

Далее для количественной оценки динамики лейкоцитарных индексов после операции посчитана разность между значениями индексов в 1 – 2–е сутки и перед операцией, на 5 – 7–е и в 1 – 2–е сутки после операции, на 5–7–е сутки и перед операцией. У выживших и умерших больных в 1 – 2–е сутки после операции достоверно различались по сравнению с показателями до операции ЯИС (P < 0,005), ЯИСЭ (P < 0,01), ГПИ и ПИ (P < 0,05).

На 5 – 7–е сутки по сравнению с 1 – 2–ми сутками после операции у выживших и умерших больных достоверно различались ИСНМ и ПИ (P < 0,01), ИА, ИГ, ИСЛ, ЛИИ и ЛИИ Рейса (P < 0,05); по сравнению с

показателями до операции — ИА ($P < 0,005$), ИГ, ИСЛ, ИСЭЛ, ЛГИ, ЛИИ, ЛИИ Рейса и ПИ ($P < 0,05$).

Следует отметить, что только для индексов второй группы (ИА, ИГ, ИСЭЛ и ЛГИ) и ИСЛМСОЭ характерна обратная корреляционная связь с неблагоприятным исходом ($P < 0,05$).

Ни в один из периодов наблюдения не было достоверных различий у выживших и умерших больных ИСЛМ, ИИР и ИСЛЭ (третья группа), поэтому определение этих индексов при прогнозировании исхода перитонита можно считать непоказательным.

Выводы

1. Показатели клеточного состава крови перед операцией у выживших и умерших больных перитонитом достоверно не различались. В 1 — 2-е сутки после операции значимо различалось количество метамиелоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов; на 5 — 7-е сутки — уровень гемоглобина, количество эритроцитов, палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов, лимфоцитов, эозинофильных гранулоцитов, моноцитов и СОЭ.

2. Лейкоцитарные индексы у выживших и умерших больных до операции достоверно не различались. В 1 — 2-е сутки после операции выявлены значимые различия ГПИ, ЯИС и ЯИСЭ; на 5 — 7-е сутки — ГПИ, ИА, ИГ, ИСЛСОЭ, ИСЛ, ИСЛМСОЭ, ИСНМ, ИСЭЛ, ЛГИ, ЛИИ, ЛИИ Рейса, НЛК, ПИ.

3. У выживших и умерших больных в 1 — 2-е сутки после операции и до нее достоверно различались ГПИ, ПИ, ЯИС и ЯИСЭ; на 5 — 7-е и 1 — 2-е сутки после операции — ИА, ИГ, ИСЛ, ИСНМ, ЛИИ, ЛИИ Рейса и ПИ; на 5 — 7-е сутки после операции и до нее — ИА, ИГ, ИСЛ, ИСЭЛ, ЛГИ, ЛИИ, ЛИИ Рейса и ПИ.

4. В 1 — 2-е сутки после операции значения, на основании которых выделяли группы больных с низ-

кой и высокой летальностью, были 0,48 — ЯИС, 0,37 — ЯИСЭ; на 5 — 7-е сутки 12,58 — ГПИ, 1,81 — ПИ. При ЯИС в 1 — 2-е сутки, превышавшем 0,48, летальность увеличивалась в 3,21 раза; при ЯИСЭ превышавшем 0,37 — в 4,12 раза; при ПИ на 5 — 7-е сутки, превышавшем 1,81 — в 14,22 раза; при ГПИ, превышавшем 12,58 — в 2,67 раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гостищев В. К. Перитонит / В. К. Гостищев. — М. : ГЭОТАР—МЕД, 2002. — 240 с.
2. Проблемы лечения перитонита / А. В. Костырной, О. Ч. Хаджиев, Д. В. Шестопапов, О. А. Бугаенко // Клин. хірургія. — 2008. — № 6. — С. 27 — 29.
3. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts — rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill / R. Zahorec // Bratisl. Lek. Listy. — 2001. — Vol. 102, N 1. — P. 5 — 14.
4. Netea M. G. Sepsis — theory and therapies / M. G. Netea, J. W. van der Meer, B. J. Kullberg // New Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348, N 16. — P. 1600 — 1601.
5. The immature-to-total neutrophil ratio (IT ratio) is a sensitive indicator of sepsis after paediatric cardiopulmonary bypass / B. Frey, S. B. Horton, T. Duke, F. Shann // Schweiz. Med. Wschr. — 2000. — Bd. 130. — S. 1572 — 1575.
6. Choi W. J. A Review of WBC count and neutrophil/lymphocyte ratio in patients with acute appendicitis / W. J. Choi // J. Korean Soc. Coloproct. — 2000. — Vol. 16, N 6. — P. 456 — 461.
7. Львова Л. В. Харьковская школа фтизиатрии: штрихи к портрету / Л. В. Львова // Провизор. — 2004. — № 22. — Режим доступа : http://www.provisor.com.ua/archive/2004/N22/art_12.htm?part_code=72&art_code=4492.
8. Мустафина Ж. Г. Интегральные гематологические показатели в оценке иммунологической реактивности организма у больных с офтальмопатологией / Ж. Г. Мустафина, Ю. С. Краморенко, В. Ю. Кобцева // Клин. лаб. диагностика. — 1999. — № 5. — С. 47 — 49.
9. The use of receiver operating characteristic curves in biomedical informatics / T. A. Lasko, J. G. Bhagwat, K. H. Zou, L. Ohno—Machado // J. Biomed. Inform. — 2005. — Vol. 38. — P. 404 — 415.
10. Seo J. Interactively exploring hierarchical clustering results / J. Seo, B. Shneiderman // IEEE Computer. — 2002. — Vol. 35, N 7. — P. 80 — 86.

