

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВЕРОЯТНОСТИ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ ИНСУЛЬТОМ

Полунина О.С.¹, Клочихина О.А.², Стаховская Л.В.², Полунина Е.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, e-mail: agma@astranet.ru;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, e-mail: lstakh@mail.ru

Целью данного исследования стала разработка с использованием статистической методики LOTUS прогностической модели вероятности летального исхода инсульта на основании анализа статистически значимых предикторов летального исхода инсульта. Анализ статистически значимых предикторов проводился по данным территориально-популяционного регистра (47796 случаев инсульта) шестнадцати регионов РФ с 2009 г. по 2016 г. среди населения 25 лет и старше. Всего было выявлено 50902 случая инсульта. Прогностическая модель построена на основе 18117 случаев инсульта, соответствующих критериям модели (больные инсультом, которые имели все предикторы, выбранные для построения модели). На каждом узле оценивался определенный показатель, в результате чего каждый больной попадал на один из терминальных узлов, в дальнейшем на котором производилась оценка вероятности летального исхода инсульта (производился расчет регрессионного коэффициента модели и выведение регрессионного уравнения для данного узла). Чувствительность прогностической модели составила 73,84%, специфичность 70,50%. Разработанная прогностическая модель вероятности летального исхода у больных инсультом может быть использована при разработке профилактических мер и клинических рекомендаций и при выборе индивидуальной стратегии лечения и ведения больного инсультом.

Ключевые слова: инсульт, прогностическая модель, предикторы летального исхода инсульта.

A PREDICTIVE MODEL OF THE PROBABILITY OF LETHAL OUTCOME IN PATIENTS WITH STROKE

Polunina O.S.¹, Klochihina O.A.², Stakhovskaya L.V.², Polunina E.A.¹

¹Federal state budget educational institution of higher education «Astrakhan state medical university», Astrakhan, e-mail: agma@astranet.ru;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, e-mail: lstakh@mail.ru

The aim of this study was to develop a prognostic model of the probability of fatal stroke based on the analysis of statistically significant predictors of fatal stroke using LOTUS statistical methodology. The analysis of statistically significant predictors was carried out according to the territorial-population register (47796 cases of stroke) of sixteen regions of the Russian Federation from 2009 to 2016 among the population 25 years and older. In total, 50902 cases of stroke were detected. A predictive model is built based 18117 stroke cases, the relevant criteria of the model (patients with stroke who had all the predictors chosen to build the model). At each node, a certain indicator was estimated, as a result of which each patient fell on one of the terminal nodes, in the future on which the probability of fatal stroke was estimated (the regression coefficient of the model was calculated and the regression equation for this node was derived). The sensitivity of the prognostic model was 73.84%, specificity 70.50%. The developed prognostic model of the probability of death in stroke patients can be used in the development of preventive measures and clinical recommendations and in the selection of individual strategies for the treatment and management patient with a stroke.

Keywords: stroke, prognostic model, predictors of mortality of stroke.

Инсульт является одной из ведущих медико-социальных и экономических проблем, требующих пристального внимания как со стороны клиницистов, так и исследователей. Особенностью данного заболевания является то, что даже при благоприятном исходе большая часть больных уже не могут вернуться к прежнему образу жизни [1; 2]. Особое внимание в аспекте данной проблемы уделяется разработке и внедрению прогностических моделей исходов инсульта [3]. Актуальность прогнозирования инсульта продиктована

необходимостью быстрой оценки тяжести инсульта, что способствует правильному решению при выборе оптимальной тактики введения больного [4]. И создает предпосылки для разработки профилактических мер по предупреждению повторного инсульта [5].

В настоящее время в неврологии уже предложено и успешно используется большое количество прогностических моделей, касающихся острого периода инсульта [6; 7]. При этом практически не представлено исследований, посвященных разработке прогностических моделей вероятности отдаленного летального исхода инсульта. Также важно отметить, что инсульт является многофакторным заболеванием, и глубокий анализ всех значимых предикторов летального исхода инсульта имеет важное значение для построения прогностической модели с высоким процентом чувствительности и специфичности.

Цель исследования: разработать комплексную прогностическую модель вероятности летального исхода инсульта на основании анализа статистически значимых предикторов летального исхода инсульта.

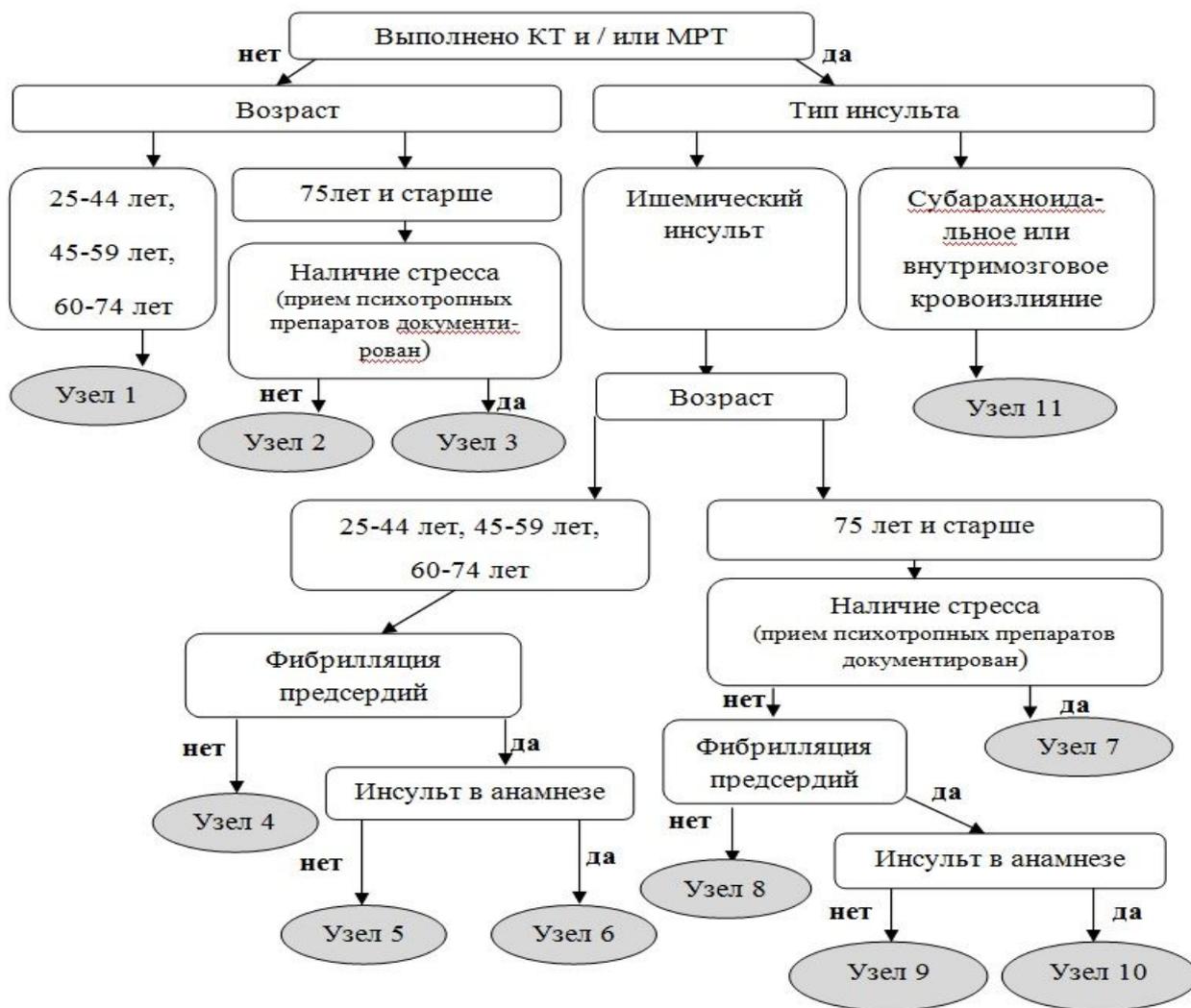
Материалы и методы исследования. Исследование выполнено с использованием данных, полученных методом территориально-популяционного регистра из шестнадцати регионов РФ с 2009 по 2016 г. среди населения 25 лет и старше (Ивановская, Свердловская, Иркутская, Сахалинская, Архангельская, Оренбургская, Воронежская, Рязанская, Белгородская области; республики Башкирия, Татарстан, Дагестан, Карелия, Саха и Алтайский край). Все анализируемые предикторы летального исхода инсульта были документально подтверждены в медицинских картах. Стресс как предиктор летального исхода регистрировали, если пациент на момент развития инсульта постоянно или длительным курсом принимал психотропные препараты и это было документировано. Всего было выявлено 50 902 случая инсульта (мужчин 48%, женщин 51,92%), из которых было исключено 1553 случая (3,05%), у которых отсутствовали полные данные о факторах риска инсульта.

Статистический анализ проводился с использованием языка программирования статистических расчетов R версии 3.3.2. Для каждого анализируемого предиктора летального исхода инсульта рассчитывали отношение шансов (OR – odds ratio). Анализ зависимостей исхода инсульта от предикторов проводился с использованием однофакторной логистической регрессии и последующим построением кривых оценки качества бинарных классификаций с расчетом отношения шансов. Построение дерева решений осуществлялось с помощью методики LOTUS [8]. При создании прогностической модели использовали критерий согласия Хосмера-Лемешова (значение критерия $\chi^2=3,17$, число степеней свободы (df) =8, уровень p для критерия=0,9232). На узлах применяли множественную логит-регрессию с пошаговым выбором показателей. Уровень статистической значимости p для

входа показателя в модель по результатам был равным 0,049. Чувствительность прогностической модели составила 73,84%, специфичность 70,50%.

Результаты исследования и их обсуждение. На основе анализа 47796 случаев инсульта были выявлены статистически значимые предикторы летального исхода инсульта в анализируемой популяции: подтвержденный диагноз субарахноидального или внутримозгового кровоизлияний; диагноз неуточненный инсульт (неуточненный как кровоизлияние или инфаркт мозга) (OR в пределах 2-4); заболевания сердца; фибрилляция предсердий; возраст больного на момент развития инсульта (OR в пределах 1,5-2); наличие сахарного диабета (СД), инсульта в анамнезе, наличие фактора стресса, женский пол (OR в пределах 1,05-1,35); использование методов нейровизуализации (КТ/МРТ), диагноз ишемический инсульт и мужской пол характеризовались обратной связью с исходом инсульта.

Далее по результатам анализа статистически значимых предикторов летального исхода инсульта была создана прогностическая модель (дерево решений) на основе 18117 случаев инсульта (больные инсультом, которые имели все предикторы, выбранные для построения модели) (рисунок).



Схематическое изображение дерева решений (методика LOTUS)

Движение по схеме должно осуществляться сверху вниз, начиная с факта выполнения больному КТ/МРТ. На каждом узле дерева оценивается наличие определенного предиктора, в результате чего каждый больной попадает на один из терминальных узлов. На каждом терминальном узле возможен расчет вероятности летального исхода инсульта с использованием регрессионного уравнения зависимости (для выведения регрессионного уравнения зависимости для каждого терминального узла нами производился расчет регрессионного коэффициента и значения OR).

В таблице 1 представлена характеристика первого терминального узла дерева решений.

Таблица 1

Характеристика терминального узла 1 дерева решений

Узел 1			
Переменная	Регрессионный	OR для	Уровень значимости

	коэффициент	коэффициента	p для коэффициента
Свободный член	-1,8837	–	0,000018
Возраст	0,0246	1,0249	0,000789
Заболевания сердца	0,3010	1,3512	0,030035

Как видно из таблицы 1, вероятность летального исхода будет увеличиваться в 1,02 раза с увеличением возраста на каждый год жизни и в 1,35 раза при наличии заболевания сердца. Уравнение зависимости для данного узла имеет следующий вид: вероятность исхода = $\exp(-1,8837 + 0,0246 \cdot \text{Возраст} + 0,3010 \cdot \text{Наличие заболеваний сердца}) / (1 + \exp(-1,8837 + 0,0246 \cdot \text{Возраст} + 0,3010 \cdot \text{Наличие заболеваний сердца}))$. Если в качестве клинического примера взять больного 26 лет, вероятность летального исхода составит 22,4%, а при наличии заболевания сердца 28,0%. У больного 74 лет вероятность летального исхода составит 48,4%, а при наличии заболевания сердца 55,9%. То есть факт наличия заболеваний сердца (ассоциированного предиктора для этого узла) увеличит риск летального исхода на 5,6% в 26 лет и на 7,5% в 74 года.

Далее в таблице 2 представлена характеристика терминальных узлов дерева решений (со второго по одиннадцатый узел).

Таблица 2

Характеристика терминальных узлов дерева решений

Узел 2			
Переменная	Регрессионный коэффициент	OR для коэффициента	Уровень значимости p для коэффициента
Свободный член	-4,9648	–	0,0146669
Возраст	0,0666	1,0688	0,008157914
<p><i>Уравнение зависимости:</i> вероятность исхода = $\exp(-4,9648 + 0,0666 \cdot \text{Возраст}) / (1 + \exp(-4,9648 + 0,0666 \cdot \text{Возраст}))$.</p> <p>Вероятность летального исхода будет увеличиваться в 1,06 раза с каждым годом жизни. При этом вероятность летального исхода между 75 и 80 годами на 8,2%, между 80 и 85 годами - на 6,7% и между 85 и 90 годами на 7%.</p>			
Узел 3			
Свободный член	-12,1160	–	0,000131
Возраст	0,1718	1,18744	0,000013
СД	1,2302	3,4219	0,014439
<p><i>Уравнение зависимости:</i> вероятность исхода = $\exp(-12,1160 + 0,1718 \cdot \text{Возраст} + 1,2302 \cdot \text{СД}) / (1 + \exp(-12,1160 + 0,1718 \cdot \text{Возраст} + 1,2302 \cdot \text{СД}))$</p>			

Наличие сахарного диабета) / (1+ exp(-12,1160 + 0,1718*Возраст + 1,2302* Наличие сахарного диабета)).

Вероятность летального исхода будет увеличиваться на 1,18 раза с каждым годом жизни. Ассоциированным предиктором летальности на этом узле будет являться наличие у больного СД, который в значительной степени будет увеличивать вероятность летального исхода (в 3,4 раза). При этом с увеличением возраста влияние СД как предиктора летального исхода будет уменьшаться. Разница прогнозов для больных 75 лет без СД и больных того же возраста с СД составит 19,8% (68,3% против 88,1% соответственно), 80 лет – на 11% (83,6% против 94,6%), в 85 лет - на 5,3% (92,3 %против 96,6 %); в 90 лет - на 2,4% (96,6% против 99%).

Узел 4

Свободный член	-5,3361	–	<0,001
Возраст	0,0319	1,0324	0,000018
Заболевания сердца	0,6292	1,8760	0,000001

Уравнение зависимости: вероятность исхода = exp(-5,3361 + 0,0319*Возраст + 0,6292* Наличие заболеваний сердца) / (1+ exp(-5,3361 + 0,0319*Возраст + 0,6292* Наличие заболеваний сердца)).

Вероятность летального исхода будет увеличиваться на 1,03 раза с каждым годом жизни и в 1,9 при наличии заболевания сердца.

Узел 5

Свободный член	-5,3130	–	0,000006
Возраст	0,0465	1,0476	0,007343

Уравнение зависимости: вероятность исхода = exp (-5,3130 + 0,0465*Возраст) / (1+ exp(-5,3130 + 0,0465*Возраст)).

Вероятность летального исхода у больных будет зависеть от изменения возраста, увеличиваясь с каждым годом жизни на 1,05 раза и отличаться в среднем в 1,9 раза: в возрасте 44 лет вероятность летального исхода составит 3,7%, в 59 лет – 7,1%, в 74 года – 13,3%.

Узел 6

Свободный член	-5,6538	–	0,000005
Возраст	0,0611	1,0630	0,000857

Уравнение зависимости: вероятность исхода = exp(-5,6538 + 0,0611*Возраст) / (1+ exp(-5,6538 + 0,0611*Возраст)).

Вероятность летального исхода у больных будет зависеть от изменения возраста,

увеличиваясь с каждым годом жизни на 1,06 раза, и будет отличаться в среднем в 2,3 раза между возрастными группами: в возрасте 44 года вероятность летального прогноза составит 4,8%, в 59 лет – 11,4%, в 74 года – 24,4%.

Узел 7

Свободный член	-9,0873	–	0,000002
Возраст	0,0816	1,0850	0,000466
Заболевания сердца	0,6186	1,8563	0,047482

Уравнение зависимости: вероятность исхода = $\exp(-9,0873 + 0,0816 \cdot \text{Возраст} + 0,6186 \cdot \text{Наличие заболеваний сердца}) / (1 + \exp(-9,0873 + 0,0816 \cdot \text{Возраст} + 0,6186 \cdot \text{Наличие заболеваний сердца}))$.

Вероятность летального исхода инсульта имеет зависимость от возраста и наличия заболевания сердца: вероятность летального исхода будет увеличиваться в 1,09 раза с увеличением возраста на каждый год жизни и от наличия заболеваний сердца в 1,9 раза. Факт наличия заболеваний сердца увеличит риск летального исхода на 3,8% в 75 лет, на 5,4% в 80 лет и на 7,4% в 85 лет.

Узел 8

Свободный член	-10,6950	–	<0,001
Возраст	0,1085	1,1146	<0,001
Заболевания сердца	0,6461	1,9080	0,002886

Уравнение зависимости: вероятность исхода = $\exp(-10,6950 + 0,1085 \cdot \text{Возраст} + 0,6461 \cdot \text{Наличие заболеваний сердца}) / (1 + \exp(-10,6950 + 0,1085 \cdot \text{Возраст} + 0,6461 \cdot \text{Наличие заболеваний сердца}))$.

В зависимости от возраста вероятность летального исхода у больных будет увеличиваться в 1,1 раза с каждым годом жизни. Наличие заболеваний сердца увеличивает вероятность летального исхода в 1,9 раза, на 5,7% в 75 лет, на 8,5% в 80 лет и на 11,7% в 85 лет.

Узел 9

Свободный член	-8,4797	–	0,000093
Возраст	0,0890	1,0931	0,000725

Уравнение зависимости: вероятность исхода = $\exp(-8,4797 + 0,0890 \cdot \text{Возраст}) / (1 + \exp(-8,4797 + 0,0890 \cdot \text{Возраст}))$.

Вероятность летального исхода будет зависеть от изменения возраста, с увеличением неблагоприятного прогноза на 1,08 раза с каждым годом жизни. Между 75 и 80 годами будет отличаться на 2,8%, в возрасте 80 и 85 лет – на 3,5%.

Узел 10

Свободный член	-8,0137	–	0,000802128
Возраст	0,0763	1,0793	0,007984945
Заболевания сердца	1,3121	3,7140	0,000409077

Уравнение зависимости: вероятность исхода = $\exp(-8,0137 + 0,0763 \cdot \text{Возраст} + 1,3121 \cdot \text{Заболевания сердца}) / (1 + \exp(-8,0137 + 0,0763 \cdot \text{Возраст} + 1,3121 \cdot \text{Заболевания сердца}))$.

Увеличение возраста будет увеличивать риск вероятности летального исхода инсульта в 1,08 раза. Наличие заболеваний сердца будет увеличивать риск летального исхода в 3,7 раза. Между больными с отсутствием заболеваний сердца в возрасте 75 и 80 лет риск вероятности летального исхода инсульта будет отличаться на 3,7%, в возрасте 80 и 85 лет – на 4,9%. Факт наличия заболеваний сердца увеличит риск летального исхода на 18,1% в 75 лет, на 22,6% в 80 лет и на 26,8% в 85 лет.

Узел 11

Свободный член	-1,8090	–	<0,001
Возраст	0,0115	1,0116	0,018225
Заболевания сердца	0,4759	1,6094	0,000156

Уравнение зависимости: вероятность исхода = $\exp(-1,8090 + 0,0115 \cdot \text{Возраст} + 0,4759 \cdot \text{Наличие заболеваний сердца}) / (1 + \exp(-1,8090 + 0,0115 \cdot \text{Возраст} + 0,4759 \cdot \text{Наличие заболеваний сердца}))$.

Увеличение возраста будет увеличивать вероятность летального исхода в 1,01 раза на каждый год жизни. Заболевания сердца на момент развития инсульта увеличат вероятность летального исхода в 1,6 раза. Заболевания сердца будут увеличивать риск летального исхода на 5,6% в 26 лет и на 7,5% в 74 года.

Заключение. Предложенная прогностическая модель вероятности летального исхода инсульта на основе анализа статистически значимых предикторов летального исхода инсульта обладает высокой чувствительностью (73,84%) и специфичностью (70,50%) и может быть использована при разработке индивидуальных профилактических мер и клинических рекомендаций на всех этапах ведения больных инсультом, а также при разработке мер вторичной профилактики для снижения развития повторного инсульта.

Список литературы

1. Филиппов Е.В., Петров В.С, Огороков В.Г. ИБС, Инфаркт миокарда и инсульт распространенность, ассоциации, влияние на исходы (по данным исследования

МЕРИДИАН-РО) // Медицинский совет. 2015. № 8. С. 14-21.

2. Акимжанова А.К., Хайбуллин Т.Н., Гржибовский А.М. Факторы риска 28-дневной летальности после инсульта в Казахстане: когортное исследование // Экология человека. 2016. № 3. С. 52-58.
3. Кадырова И.А., Миндубаева Ф.А., Гржибовский А.М. Систематический обзор методов прогнозирования исхода мозгового инсульта // Экология человека. 2015. № 10. С. 55-64.
4. Zis P., Leivadreas P., Michas D., Kravaritis D., Angelidakis P., Tavernarakis A. Predicting 30-day case fatality of primary inoperable intracerebral hemorrhage based on findings at the emergency department. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014. vol. 23. no. 7. P. 1928-1933. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.02.006.
5. Мирбабаева Н.Н., Белопасов В.В. Профилактика и лечение стрессовых аффективных расстройств при ишемическом инсульте // Астраханский медицинский журнал. 2016. Т. 11. № 1. С. 89-95.
6. Есенбаева Г.Т., Баширова Т.П., Кадырова И.А. Экспресс-методика прогнозирования вероятности возникновения инсульта у пациентов // Фундаментальные исследования. 2013. № 5-1. С. 72-74.
7. Сидякина И.В., Царенко С.В., Добрушина О.Р., Каледина И.В., Шаповаленко Т.В., Лядов К.В. Прогностическая модель оценки летальности и функционального восстановления после тяжелого и крайне тяжелого инсульта // Клинические исследования и наблюдения. 2012. №2. С. 10-14.
8. Chan K.Y., Loh W.Y. LOTUS: An algorithm for building accurate and comprehensible logistic regression trees. *Journal of Computational and Graphical Statistics*. 2004. vol. 13. no. 4. P. 826-852. DOI: 10.1198/106186004X13064.