

У пропонованій статті авторами розглянуті деякі аспекти визначення функцій виживання та ризиків коронарної смерті для пацієнтів з інфарктом міокарда. Для визначення функції виживання та інтенсивності смерті було запропоновано використати таблиці часів життя з наступним регресійним аналізом на основі непараметричної моделі Кокса

Ключові слова: інфаркт міокарду, таблиці часу життя, функція виживання, модель Кокса

В предлагаемой статье авторами рассмотрены некоторые аспекты определения функций выживания и рисков коронарной смерти для пациентов с инфарктом миокарда. Для определения функции выживания и интенсивности смерти было предложено использовать такие методы статистического анализа, как Таблицы времен жизни с последующим регрессионным анализом на основе непараметрической модели Кокса

Ключевые слова: инфаркт миокарда, таблицы времени жизни, функция выживания, модель Кокса

In the offered article authors are considered some aspects of determination functions of survival and risks of coronal death for patients with heart attack of myocardium. For determination of survival's function and intensity of death it was offered to use such methods of statistical analysis, as tables of life times with a subsequent regressive analysis on the basis of Coks non-parametric model

Key words: heart attack of myocardium, tables of life time, function of survival, model of Coks

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФУНКЦИЙ ВЫЖИВАНИЯ И РИСКОВ КОРОНАРНОЙ СМЕРТИ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

А. И. Бых

Доктор физико-математических наук, профессор,
заведующий кафедрой*

E-mail: bykh@kture.kharkov.ua

В. В. Никонов

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой

Кафедра медицины неотложных состояний, медицины
катастроф и военной медицины
Харьковская медицинская академия последипломного
образования

ул. Корчагинцев, 8, г. Харьков, 61000

Контактный тел.: 8 (057) 702-14-64

E-mail: diagnost@kture.kharkov.ua

Е. В. Высоцкая

Кандидат технических наук, доцент*

С. В. Нужнова

Аспирант*

*Кафедра биомедицинских электронных устройств и
систем

Харьковский национальный университет
радиоэлектроники

пр. Ленина, 14, г. Харьков, 61166

Контактный тел.: 8 (057) 702-13-64

E-mail: diagnost@kture.kharkov.ua

1. Введение

Сердечно-сосудистые заболевания в Украине забивают жизнь примерно у 52 человек в час. Главная при-

чина смертности – острый инфаркт миокарда (ОИМ), который требует неотложного проведения интенсивной терапии. По данным справочника «Стан здоров'я населення України», в стране регистрируется от 46

до 49 тыс. случаев инфаркта миокарда в год, что в 3-4 раза меньше, чем в развитых странах, а смертность и летальность от инфаркта миокарда – в 2-3 раза выше показателей стран Европы и США.

Летальность при ОИМ в лечебных учреждениях Украины намного выше, чем в зарубежных клиниках, и составляет 15-18% на протяжении последних 5-8 лет [1, 2].

У больных с диагнозом острый инфаркт миокарда в каждом конкретном случае выбор лечебной стратегии и интенсивной терапии будет зависеть от риска смерти или развития инфаркта.

Риск смерти и развитие острого инфаркта миокарда увеличивается с возрастом.

При этом на риск летального исхода могут влиять различные факторы, являющиеся признаками плохого прогноза [3, 4].

Поэтому, прогностически важным и актуальным является определение функции выживания и риска коронарной смерти с момента проявления острого инфаркта миокарда в течении всего периода наблюдения за пациентом.

2. Постановка проблемы и обзор нерешенных вопросов

На сегодняшний день одним из распространенных методов оценки выживаемости является метод Каплана-Мейера. Этот метод позволяет построить эмпирическую функцию выживания по реальным наблюдениям.

В методе Каплана-Мейера каждое наблюдение учитывается индивидуально, группировка близких наблюдений не производится. Поэтому указанный метод применяется при малом количестве наблюдений.

Однако, для точности прогнозирования исхода перенесенного инфаркта миокарда и определении периода наибольшего риска летального исхода, необходимо иметь достаточную выборку значений для анализа.

Также, на исход острого инфаркта миокарда могут влиять значения клинических и биохимических показателей крови пациента, учет которых невозможен при проведении анализа выживаемости методом Каплана-Мейера [5, 6].

После нахождения оценок функции выживания и функции мгновенного риска перед исследователем встает вопрос о зависимости полученных значений от каких-либо факторов, например, пола, возраста, показателей клинического и биохимического анализов крови и т. д., а также, зависимость параметров выживаемости от времени. Для этих целей при анализе выживаемости используют различные регрессионные модели.

При разработке регрессионных моделей, характеризующих выживаемость после перенесенного острого инфаркта миокарда, необходимо учитывать специфику как функции выживаемости, так и данных влияющих на нее.

При этом независимые переменные, связанные с временем жизни, как правило, нелинейные. Поэтому, классические методы множественной регрессии могут оказаться достаточно грубыми и не почувствовать не-

которые корреляционные зависимости. Так же наличие цензурированных данных накладывает определенный отпечаток на методику построения модели, что в свою очередь не применимо для стандартных регрессионных моделей [7].

Существует три класса непараметрических моделей, учитывающих особенности анализа выживаемости.

К этим классам относятся: экспоненциальная регрессионная модель; модель пропорциональных интенсивностей Кокса; модель Кокса для переменных, зависящих от времени [8, 9].

Применение экспоненциальной регрессионной модели предполагает наличие двух сравниваемых групп и определения неизвестной константы a , влияющей на функцию логарифма правдоподобия оцениваемой модели, что приводит к дополнительным вычислениям и оценкам.

Применение модели Кокса для переменных, зависящих от времени основным фактором является время, введение дополнительной функции которого в значительной степени будет зависеть от динамики влияющих факторов.

Так как при анализе времени жизни используются значения факторов в дискретные отсчеты времени, то использование данной модели не представляется возможным.

3. Цель работы

Целью данной работы является определение функции выживания и риска коронарной смерти пациентов с инфарктом миокарда с использованием статистических методов выживаемости.

4. Определение функции выживания

Для проведения анализа выживаемости были использованы статистические наблюдения 29 пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Для построения регрессионной модели Кокса дополнительно использовались данные клинического и биохимического анализов крови. Наблюдения проводились в течение 1 года.

В каждом случае фиксировался день возникновения острого инфаркта миокарда ($m1$ – месяц поступления, $d1$ – день поступления, $g1$ – год поступления) и день окончания наблюдения ($m2$ – месяц выписки/смерти, $d2$ – день выписки/смерти, $g2$ – год выписки/смерти) либо в связи со смертью (полное наблюдение (0)), либо в связи с выбытием (цензурированное наблюдение (1)). За единицу времени нами был взят квартал. В качестве факторов, влияющих на исход инфаркта миокарда, были выбраны следующие информативные показатели: СОЭ (скорость оседания эритроцитов), тромбоциты и связанный билирубин.

Данные о начале и окончании наблюдений были оформлены в соответствующую таблицу (рис. 1) и обрабатывались с использованием системы STATISTICA [6].

	1 m1	2 d1	3 g1	4 m2	5 d2	6 g2	7 Censored	8 SOE	9 TROMB	10 BS
1	9	10	2006	9	11	2006	0	7	174	6,84
2	7	21	2006	7	22	2006	0	18	160	6,84
3	9	18	2006	9	19	2006	0	12	191	6,42
4	7	28	2006	7	30	2006	0	15	168	10,26
5	12	10	2006	1	10	2007	0	3	231,4	3,41
6	12	1	2005	12	5	2005	0	12	171	6,84
7	4	12	2005	4	18	2005	0	5	227	15,39
8	12	23	2005	12	29	2005	0	5	220	3,42
9	6	2	2005	6	19	2005	0	6	190	3,42
10	5	26	2005	6	4	2005	0	17	196	3,42
11	6	8	2005	6	16	2005	0	18	223	3,42
12	6	20	2005	6	21	2005	0	23	198	3,42
13	10	17	2006	10	18	2006	0	4	225	6,84
14	10	17	2006	10	20	2006	0	4	186	6,84
15	10	24	2005	10	31	2005	0	20	231,4	6,84
16	11	19	2005	11	20	2005	0	5	193	4,42
17	6	23	2005	7	7	2005	1	11	252	6,84
18	4	16	2005	5	5	2005	1	3	225	6,84
19	3	13	2005	3	23	2005	1	9	207	3,42
20	3	29	2005	4	17	2005	1	5	162	6,84
21	4	27	2005	5	10	2005	1	5	160	3,11
22	6	30	2005	6	18	2005	1	12	233	6,84
23	7	4	2005	7	30	2005	1	12	195	3,42
24	1	26	2005	2	10	2005	1	3	235	3,42
25	7	28	2005	8	4	2005	1	4	236	6,84
26	10	19	2005	11	10	2005	1	3	233	6,84
27	1	7	2005	1	19	2005	1	5	216	3,42
28	12	12	2006	12	21	2006	1	11	162	4,42
29	5	4	2005	5	19	2005	1	20	193	3,42
30	11	8	2006	11	22	2006	1	17	225	6,84

Рис. 1. Исходные данные

По указанным начальным данным программа построила таблицу времени жизни, в которой все данные были приведены к одному началу исследования (рис. 2).

Проанализируем полученные результаты. Первые 3 столбца таблицы характеризуют разбиение всего временного промежутка на 3 интервала.

Life Table (Spreadsheet8)												
Log-Likelihood for data: -18,9806												
Interval	Interval Start	Mid Point	Interval Width	Number Entering	Number Withdrwn	Number Exposed	Number Dying	Propoortn Dead	Propoortn Surviving	Cum.Prop Surviving	Problty Density	Hazard Rate
Intno.1	0,00000	7,75000	15,50000	29	9	24,50000	14	0,571429	0,428571	1,000000	0,036866	0,051613
Intno.2	15,50000	23,25000	15,50000	6	4	4,00000	1	0,250000	0,750000	0,428571	0,006912	0,018433
Intno.3	31,00000			1	0	1,00000	1	0,500000	0,500000	0,321429		

Life Table (Spreadsheet8)												
Log-Likelihood for data: -18,9806												
Interval	Std.Err. Cum. Surv	Std.Err. Prob. Den	Std.Err. Haz. Rate	Median Life Exp	Std.Err. Life Exp							
Intno.1	0,000000	0,006450	0,012643	13,56250	2,740039							
Intno.2	0,099979	0,006200	0,018244	15,50000	0,000000							
Intno.3	0,119299											

Рис. 2. Таблица времени жизни

На начало рассмотрения количества всех пациентов (Number Entering) составляет 30 человек. При этом доля умерших (Number Dying) на 1 интервале составила 14 пациентов. Плотность вероятности смерти (Problty Density) в первые 15 дней составила ≈ 0.036 , а в следующие ≈ 0.006 . Указанная характеристика свидетельствует о неравномерности распределения смертности по интервалам. Так, по полученным дан-

ным, можно сказать, что повышенная вероятность смертности наблюдается на 1 интервале, который составляет ≈ 16 дней. При этом функция мгновенного риска (Number of Hazard) на втором интервале составляет ≈ 0.050 .

Одной из важнейших характеристик при анализе выживаемости с помощью таблиц жизни является медиана выживаемости (Median life experience). Данная

характеристика показывает середину теоретического времени жизни случайно выбранного пациента после начала отсчета и определяет период, в течение которого пациент с вероятностью 1/2 будет жить. По полученным данным можно сказать, что если пациент с острым инфарктом миокарда прожил ≈16 дней, то с вероятностью 1/2 он проживет еще ≈ 14 дней, что соответствует действительности.

5. Построение регрессионной модели Кокса

Для того чтоб точно сказать, какие пациенты останутся живы после перенесенного острого инфаркта миокарда, построим регрессионную модель Кокса.

Модель Кокса или модель пропорциональных интенсивностей представляет собой произведение двух сомножителей, один из которых характеризует объект, другой – базовую функцию мгновенного риска. Согласно предположению пропорциональности, отношение функций интенсивностей для умерших и выживших пациентов не будет зависеть от времени, что заведомо говорит о высоком риске летального исхода после перенесенного острого инфаркта миокарда. На функции интенсивности исследуемой группы особым образом влияют показатели крови. Определим, существует ли зависимость между факторами СОЭ, тромбоциты и связанный билирубин и временем жизни пациента с помощью системы STATISTICA. Максимизация логарифма правдоподобия в регрессионной модели Кокса будем оценивать с помощью метода Ньютона-Рафсона. В качестве пороговых значений влияющих факторов установим критические значения для соответствующих показателей. Так для СОЭ критическим значением 15 мм/ч, для тромбоцитов – 360.0·10⁹/л, для связанного билирубина – 5.1 мкмоль/л. Результат проведения регрессионного анализа с помощью модели Кокса представлены на рис. 3.

Dependent Variable: Survival times in days (Spreadsheet8)						
Censoring var.: Censored						
Chi² = 7,24922 df = 3 p = ,006438						
N=30	Beta	Standard Error	t-value	exponent beta	Wald Statist.	p
SOE	0,075055	0,046680	1,60786	1,077943	2,585224	0,107875
TROMB	-0,015683	0,009494	-1,65185	0,984440	2,728599	0,098576
BS	0,179218	0,089960	1,99221	1,196282	3,968891	0,046357

Рис. 3. Оценка параметров регрессионной модели Кокса

Полученное значение критерия χ² для модели Кокса высокозначимо (p ≈ 0.006), поэтому можно сказать, что по крайней мере 1 из факторов значимо связан с выживаемостью. Оценив t-значения можно сказать что все 3 фактора в какой-то степени влияют на функцию выживания в исследуемой группе. При этом наиболее важным предиктором для функции вы-

живания будет являться связанный билирубин (Wald statistic ≈ 3.970, p=0.046).

Полученная в результате анализа функция выживания для средних независимых переменных (рис. 4) говорит о том, что факторы, влияющие на время жизни и само время жизни связаны нелинейно.

Для определения функции мгновенного риска смерти может быть использована экспоненциальная модель вида:

$$\log\{\lambda(t) / \lambda_0(t)\} = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3,$$

где b₀ – лог-правдоподобие регрессионной модели Кокса;

b₁, b₂, b₃ – коэффициенты предикторов для СОЭ, тромбоцитов и связанного билирубина, соответственно.

Из графика видно, что наибольшая интенсивность смертности наблюдается в период от 1 до 9 дней после перенесенного острого инфаркта миокарда (p=0.550 ±1).

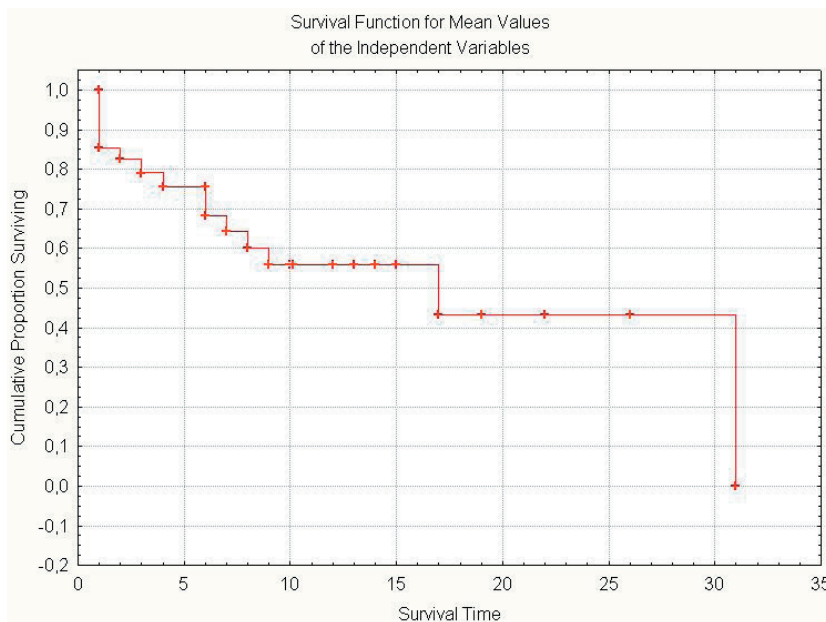


Рис. 4. Функция выживания для средних независимых переменных

Предположив, что все независимые переменные можно определить среднее значение времени жизни и его стандартное отклонение (рис. 5).

Means and Standard Deviations (Spreadsheet8)				
variable	mean	st. dev.	minimum	maximum
SOE	9,8000	6,20567	3,0000	23,0000
TROMB	203,9600	27,47505	160,0000	252,0000
BS	5,6850	2,62159	3,1100	15,3900
No. days	10,1379	7,95992	1,0000	31,0000

Рис. 5. Средние значения и их стандартные отклонения

Из таблицы средних значений и стандартных отклонений видно, что средний период жизни после перенесенного инфаркта миокарда составляет ≈ 10 дней.

6. Выводы

На сегодняшний день методы анализа выживаемости интенсивно применяются в медицине и в частности при определении продолжительности жизни после перенесенного острого инфаркта миокарда. Использование таблиц времен жизни позволило оценить такие важные показатели, как функция выживания и медиана ожидаемого времени жизни. Анализ этих показателей позволил сделать вывод о том, что с вероятностью $\frac{1}{2}$ пациент, перенесший инфаркт миокарда, может прожить как минимум 14 дней. Данный временной промежуток является наиболее критическим, так как плотность вероятности смерти (Probity Density) в данный промежуток времени в 6 раз выше, чем во все последующие промежутки.

При исследовании зависимости влияния СОЭ, тромбоцитов и связанного билирубина и временем жизни пациента была использована модель пропорциональных интенсивностей Кокса. Данная регрессионная модель позволила не только выявить наличие связи между отдельными факторами и временем жизни, но и составить соответствующую регрессионную модель. Рассчитанное значение показателя χ^2 говорит об адекватности применения регрессионной модели Кокса к исследуемой группе. Использование критерия Вальда для определения наиболее важных предикторов регрессионной модели позволило выявить факторы, влияющие на функцию интенсивности, подтвердив интуитивные предположения о влиянии показателей клинического и биохимического анализов крови на функцию выживания и степень риска в ближайшие дни после перенесения острого инфаркта миокарда, что дает возможность врачу менять методику лечения. Анализ средних значений выживаемости подтвердил

предположения о том, что критический период после перенесения острого инфаркта миокарда составляет около двух недель (Mean days \approx 10 дней).

Литература

1. Шилов, А.М. Инфаркт миокарда [Текст] / А.М. Шилов. – М.: Издательство “Миклош”, 2009. – 164 с.
2. Вершинин, В.Г. Болезни сердца: Аритмии, инфаркт миокарда, стенокардия, сердечная астма [Текст] / В.Г. Вершинин. – М.: Сова ВКТ, 2008. – 127 с.
3. Гаврилов, Л.А. Биология продолжительности жизни [Текст] / Л.А. Гаврилов, Н.С. Гаврилова. – М.: Наука, 2001. – 470 с.
4. Мамаев, В.Б. Кинетический анализ смертности. Подход к созданию количественной геронтологии [Текст] / В.Б. Мамаев, Т.Л. Наджарян // Популяционная геронтология. – М.: ВИНТИ, 1997. – Т. 6. – С. 106-154.
5. Сови, А. Старение населения и продление жизни [Текст] / А. Сови // Методы демографических исследований. – М.: Статистика, 1989. – С. 48-58.
6. Медик, В.А. Математическая статистика в медицине [Текст]: учеб. пособие / В.А. Медик, М.С. Токмачев. – М.: Финансы и статистика, 2007. – 800 с.
7. Гланц, С. Медико-биологическая статистика [Текст] / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
8. Дуброва, Т.А. Статистические методы прогнозирования [Текст]: учеб. пособие для ВУЗов / Т.А. Дуброва – М.: Юнити-Дана, 2003. – 206 с.
9. Математика, статистика, экономика на компьютере [Текст] / А.В. Каплан, В.Е. Каплан, М.В. Мащенко, Е.В. Овечкина – М.: ДМК Пресс, 2006. – 600 с