

УДК 519.22

МОДЕЛИРОВАНИЕ И АНАЛИЗ ВРЕМЕН ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ЛЕПТОСПИРОЗОМ

© 2008 г. А.А. Халафян, В.Н. Городин

It's the first time the analysis of life periods of leptospirosis patients is held by means of Survival Analysis. The adequate models are built and a valuation of the function of patients' survival is done as well as the death risk, the density of a probable share of the survivors is defined.

Впервые методом «анализ выживаемости» [1] проведено моделирование и исследование времен жизни больных лептоспирозом, выявлены статистические закономерности течения заболевания, обоснованы периоды времени, наиболее опасные для жизни.

Информация, когда нет данных о наступлении интересующего нас события, называется неполной (*censored*). Примеры неполной информации: пациент А был жив, по крайней мере, 4 месяца до того, как был переведен в другую клинику, и контакт с ним был потерян [2]. Если есть данные о наступлении интересующего нас события, то информация называется полной (*complete*). Наблюдения, которые содержат неполную информацию, называются цензурированными. Использование цензурированных наблюдений составляет специфику метода «анализ выживаемости».

Лептоспироз (болезнь Вейля, болезнь Васильева–Вейля, водная лихорадка, луговая лихорадка, нанукаями и др.) – острая инфекционная болезнь, относящаяся к природно-очаговым не трансмиссивным зоонозам, вызываемая лептоспирами. Заболевание харак-

теризуется лихорадкой, симптомами общей интоксикации, поражением почек, печени, нервной системы. При тяжелых случаях наблюдается желтуха, снижение свертываемости крови и повышенная кровоточивость, острая почечная недостаточность и менингит [3]. Полиморфизм клинической симптоматики, поражение жизненно важных органов являются причиной высокого процента летальности [4].

В данной работе проанализирована выживаемость 348 больных лептоспирозом, находившихся на лечении в клинической инфекционной больнице г. Краснодар [5] за период 1975–1996 гг. Фрагмент файла данных приведен в таблице. В качестве инструментария исследования использован пакет прикладных программ STATISTICA 6.0.

В таблице приведены пол больного (1), возраст (2), профессия (3), место жительства (4), дата заболевания (5), форма заболевания (желтушная, безжелтушная) (6), дата выбытия из больницы (для выздоровевших – дата выписки или перевода в другую больницу, для умерших – дата смерти) (7), количество дней, прове-

Фрагмент файла данных о больных лептоспирозом

Пол	Возр	Проф	Место жит-ва	Дата забол.	Форма (ж/б)	Дата выбытия	Количество дней	Индикатор цензур.	Рыбалка
Муж	33	Служащие	Город	05.30.1995	б	07.01.1995	32	Цензур.	Нет
Муж	26	Рабочие	Село	05.30.1995	ж	07.14.1995	45	Цензур.	Нет
Муж	36	Неработающ	Город	05.31.1995	б	07.05.1995	35	Цензур.	Нет
Муж	40	Рабочие	Село	06.25.1995	ж	07.02.1995	38	Цензур.	Да
Муж	30	Рабочие	Город	07.03.1995	ж	07.19.1995	47	Цензур.	Да

денных в больнице (8), индикатор цензурирования, который принимает значения «цензур.» для выживших и значение «полное» для умерших (9), эпидемиологические факторы заболевания (рыбалка, контакт с грызунами, купание в закрытых водоемах, прочее) (10), наличие сопутствующих заболеваний и т.д.

Наибольшая длительность пребывания больных в стационаре – 60 дней. Поэтому за длину времени жизни T взята величина 60. Для запуска процедуры анализа времен жизни необходимо выбрать длину или число интервалов, на которые программа разобьет величину T . Модуль *анализ времен жизни* осуществляет подгонку теоретического распределения к эмпирическому при помощи следующих математических моделей – экспоненциальной регрессии, линейного риска, распределений Гомперца и Вейбулла. Процедура подгонки теоретического распределения невозможна при наличии интервалов, не содержащих ни летальных исходов, ни изъятых наблюдений (выписавшихся или переведенных больных). Поэтому было выбрано число интервалов, равное 5. При этом длина интервала будет равна целому числу ($60/4 = 15$).

В модуле *анализ времен жизни* для анализа выживаемости используются оценки функции выживаемости, риска, плотности вероятностей. Оценки осуществляются при помощи методов *вес1*, *вес2*, *вес3*. На рис. 1, 2 изображены гистограммы эмпирических значений функции выживаемости (кумулятивная доля выживших) и плотности вероятности и соответствующие им кривые теоретических (оценочных) функций Гомперца. Вдоль горизонтальной оси отмечены длительности пребывания больных в больнице.

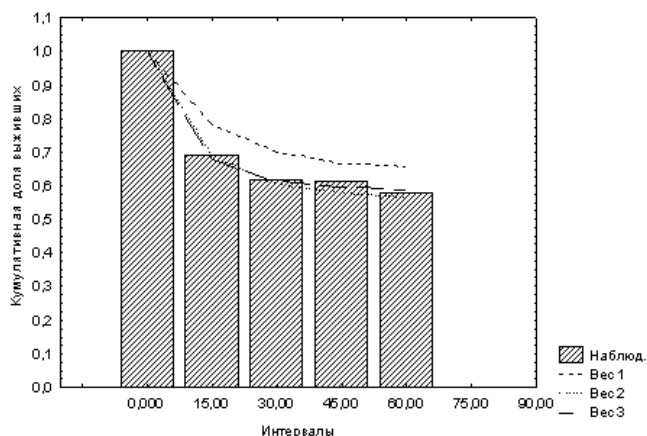


Рис. 1. МНК Оценки функции выживаемости. Модель Гомперца. Веса $1=1$, $2=1/V$, $3=N(I) \cdot H(I)$

Из рис. 1 следует, что наибольшее уменьшение доли выживших достигается к 15-му дню болезни и составляет около 30 %, далее к началу остальных периодов времени продолжается тенденция уменьшения, хотя и замедляется ее темп. К 30 и 45-му дням болезни доли выживших больных примерно одинаковы.

Согласно данным рис. 2, вероятность летальных исходов максимальна в первый период времени. Далее происходит ее резкое уменьшение. Тенденция уменьшения вероятности сохраняется и в 3-м периоде времени, но в 4-м вероятность вновь возрастает.

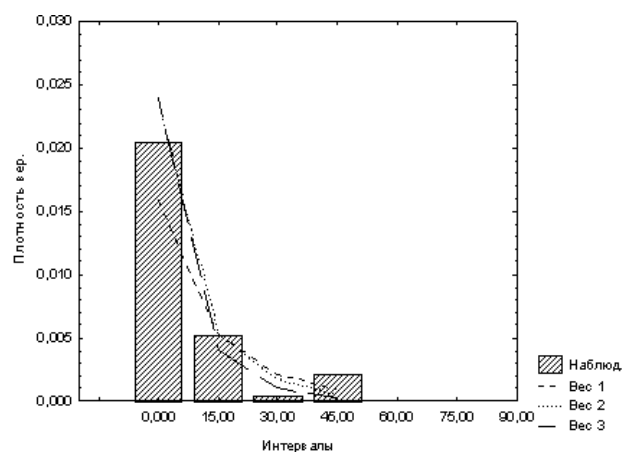


Рис. 2. МНК Оценки плотности вероятности. Модель Гомперца. Веса $1=1$, $2=1/V$, $3=N(I) \cdot H(I)$

Другими словам, вероятность летальных исходов больного наибольшая в первые 15 дней болезни и составляет $\approx 30\%$ ($0,020 \times 15 \times 100\%$). Затем она резко уменьшается в течении следующих 30 дней болезни и в период с 30 по 45 день болезни составляет $\approx 0,75\%$ ($0,0005 \times 15 \times 100\%$). Далее вновь возрастает в период с 45 по 60 день болезни и составляет уже $\approx 3\%$ ($0,002 \times 15 \times 100\%$).

Вероятность выжившего к началу соответствующего периода времени погибнуть в течение этого периода времени резко уменьшается с 1-го по 2-й периоды и вновь возрастает в 3-й период времени (рис. 3).

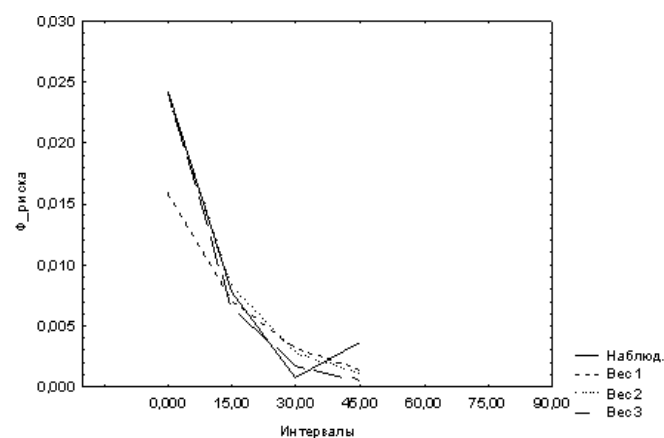


Рис. 3. МНК Оценки риска. Модель Гомперца. Веса $1=1$, $2=1/V$, $3=N(I) \cdot H(I)$

Выявленная динамика вероятности летальных исходов объясняется спецификой течения лептоспироза. С клинической точки зрения первые 2 недели болезни сопровождаются выраженным синдромом интоксикации и развитием таких серьезных осложнений, как инфекционно-токсический шок, респираторный дистресс-синдром (РДСВ), ДВС-синдром, острая почечно-печеночная недостаточность и др. Нередко в этот период болезни отмечается их сочетание с формированием полиорганной недостаточности, которая и является основной причиной летальных исходов. С начала 3-й недели болезни у большинства больных отмечается регресс клинической и лабораторной симптоматики и болезнь переходит в следующую фазу – ранней реконвалесценции. Летальные исходы в более

поздних сроках (3–6-я недели болезни) обусловлены бактериальной суперинфекцией на фоне имеющегося вторичного иммунодефицита.

Метод *множительных оценок Каплана–Мейера* производит оценку функции выживания для полных и цензурированных данных, используя непосредственно время выживания, без группировки данных, поэтому оценки не зависят от разбиения времени наблюдения на интервалы. На рис. 4 отображена оцененная функция выживания.

Из графика видно, что значение функции выживания резко падает в течение первых 20 дней с начала заболевания. Начиная с 20-го дня функция убывает менее резко. Поэтому можно сделать вывод, что первые 20 дней после начала заболевания являются наиболее критическими (опасными для жизни). Для удобства интерпретации результатов полные наблюдения (погибшие больные) помечены точками, неполные (выжившие больные) – крестиками. Вероятность прожить более 10 дней для больного равна $\approx 0,8$, а вероятность прожить более 20 дней уже меньше и равна $\approx 0,625$, эта же вероятность сохраняется и для 30, 40 дней. Из графика видно, что после 20-го дня на 22-й, 40-й и 48-й день погибло трое больных.

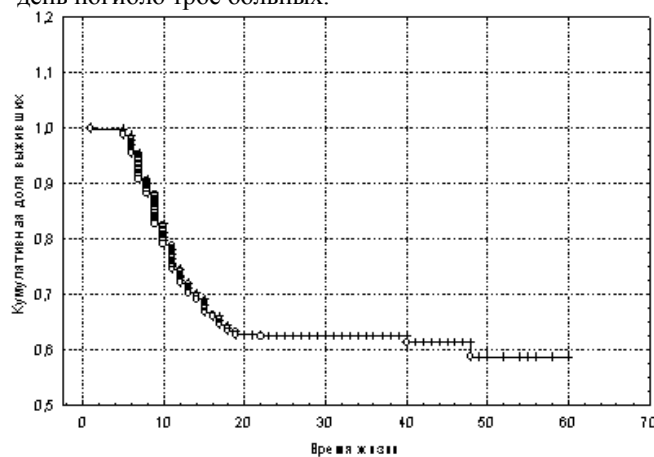


Рис. 4. Функция выживаемости: о – заверш., + – цензурир.

При анализе времен жизни определенным интерес представляет сравнение выживания в нескольких группах наблюдений.

На рис. 5 представлены результаты анализа выживания больных в группах, состоящих из мужчин и женщин. Цензурированные наблюдения помечены знаком плюс.

Из приведенных результатов следует, что выживаемость женщин выше, чем мужчин. Наиболее сильно это различие проявляется начиная с 10 дня. Это можно объяснить тем, что мужчины болеют значительно чаще женщин, женщины менее подвержены вредным привычкам и, следовательно, реже отмечается их алкоголизация и наличие значимой сопутствующей патологии.

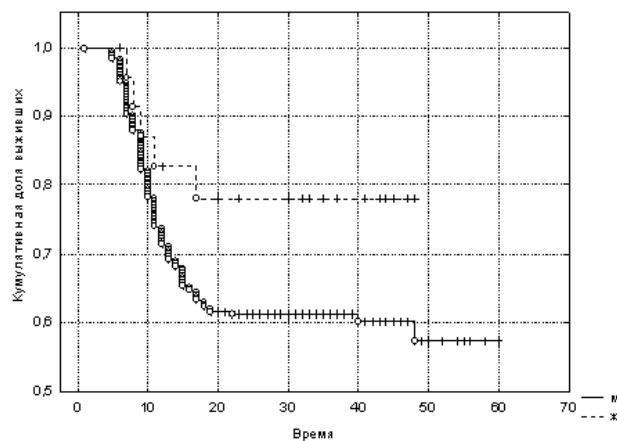


Рис. 5. Кумулятивная доля выживших (Каплан–Мейер): о – заверш., + – цензурир.

Уровень выживаемости больных безжелтушной формы значительно выше, чем желтушной. Выявленное различие в выживаемости больных безжелтушной и желтушной формами заболевания с клинической точки зрения вполне объяснимо – печень является важным органом естественной детоксикации и при желтушной форме нарушение ее многочисленных функций (детоксицирующей, белковообразующей, метаболической и др.) сопровождается развитием недостаточности и большей тяжестью клинического течения.

Таким образом, методом «анализ выживаемости» установлены следующие закономерности течения инфекционного процесса при лептоспирозе:

- наибольший риск летального исхода имеется у больных в первые 15 дней;
 - наименьший – в период времени от 30 до 45 дня.
- Вероятность летального исхода больного в первые 15 дней составляет $\approx 31\%$, затем она резко уменьшается в течении следующих 30 дней болезни и в период с 30 по 45 день болезни составляет $\approx 0,68\%$. Далее вновь возрастает в период с 45 по 60 день болезни и составляет уже $\approx 3,21\%$; 25 % всех пациентов умирают в течение первых 11 дней от начала заболевания; к 15-му дню заболевания достигается наибольшее уменьшение доли выживших, которое составляет $\approx 30\%$; наблюдается статистически значимое различие между выживаемостью у мужчин и женщин, у больных с безжелтушной и желтушной формами течения болезни.

Литература

1. Электронный учебник по статистике. М., 2001. //StatSoft.WEB: <http://www.StatSoft.ru/home/textbook/default.htm>.
2. Боровиков В.П. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. СПб., 2001.
3. <http://www.doktor.ru/infect/sta/lepto.htm>
4. Городин В.Н., Лебедев В.В. // Вестн. интенсивной терапии. 2000. № 5–6. С. 180–183.
5. Лебедев В.В., Городин В.Н. // Инфекционные болезни и антимикробные средства: Материалы III науч.-практ. конф. М., 2005. С. 20–21.