

Л.А. Дзяк,
К.В. Мітрофанов,
О.Ф. Скрипник

ПРОГНОЗУВАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ НАСЛІДКІВ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕПНИХ КРОВОВИЛИВІВ ВНАСЛІДОК РОЗРИВУ АРТЕРІОВЕНОЗНИХ МАЛЬФОРМАЦІЙ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра нервових хвороб і нейрохірургії ФПО
(зав. – д. мед. н., проф. Л.А. Дзяк)

Ключові слова: артеріовенозна
мальформація, церебральний
крововилив, прогностичні критерії
функціональних наслідків
захворювання

Key words: arteriovenous
malformation, cerebral hemorrhage,
prognostic criteria of functional
outcomes of disease

Резюме. В статті проаналізовані особливості течення спонтанних внутрічерепних кровоизлияній, обумовлених розривом артеріовенозних мальформацій у 100 больних в залежності від клініко-анатомічної форми кровоизлияння (субарахноїдальної і паренхиматозної). Отображен прогноз вероятних исходов лечения пациента по истечению 30 дней после поступления в стационар по значениям пяти переменных (полушарные симптомы, функциональная значимость прилежащей мозговой ткани, степень нарушения сознания по шкале комы Глазго, объем гематомы). Модель является работоспособной и позволяет правильно классифицировать около 90% (91 пациент из 100).

Summary. The paper analyzes some specific features of spontaneous intracranial hemorrhages caused by the arteriovenous malformation rupture in 100 patients with subarachnoidal, parenchymal, ventricular hemorrhage forms and their combinations. The forecast of possible outcomes after patient's treatment 30 days after admission to hospital was developed. The forecast employs five variables: hemispheric symptoms, functional significance of a contiguous cerebral tissue, degree of disturbance of consciousness by Glasgow Coma Scale, volume of hematoma. The model is efficient and allows to correctly classify about 90% of patients (91 patients of 100).

Серед різних форм цереброваскулярної патології артеріовенозні мальформації (АВМ) судин головного мозку залишаються значним фактором, який призводить до інвалідизації та смертності населення працездатного віку.

АВМ частіше зустрічається у молодих людей (80%), супроводжуються внутрішньочерепними крововиливами (70%), які в 35% випадків призводять до летального результату, а в інших випадках значно знижують працездатність [5, 9]. Щорічний ризик крововиливів з АВМ становить 1,5-4% [8, 10].

До цього часу залишаються маловивченими питання, що стосуються прогнозування функціональних результатів захворювання з урахуванням локалізації та клініко-анатомічної форми крововиливів, тяжкості загального стану хворого, термінів надходження в клініку, рішення яких дозволить визначити лікувальну тактику і прогностичні наслідки крововиливів з АВМ.

У зв'язку з цим метою дослідження стало створення математичної моделі, яка дозволяє прогнозувати функціональні наслідки внутріш-

ньочерепних крововиливів внаслідок розриву АВМ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для вирішення поставлених завдань нами обстежено 100 хворих з різними клінічними формами церебральних крововиливів внаслідок розриву АВМ.

Характер крововиливів уточнювався на основі даних клініко-неврологічного, ангиографічного, комп'ютерно-томографічного обстеження. Вихідний стан пацієнтів описувався 33 змінними (вік, стать, вираженість неврологічних симптомів, обсяг гематоми, компресія латеральних шлуночків, набряк, дислокаційний синдром, гідроцефалія тощо). Як результуюча змінна використовувалася оцінка функціонального стану хворого на 30 добу від початку захворювання за шкалою результатів Глазго (GOS) [12]. У вибірці, що застосовувалася у дослідженні, були присутні пацієнти з різними клінічними формами крововиливів та їх комбінаціями (рис. 1).

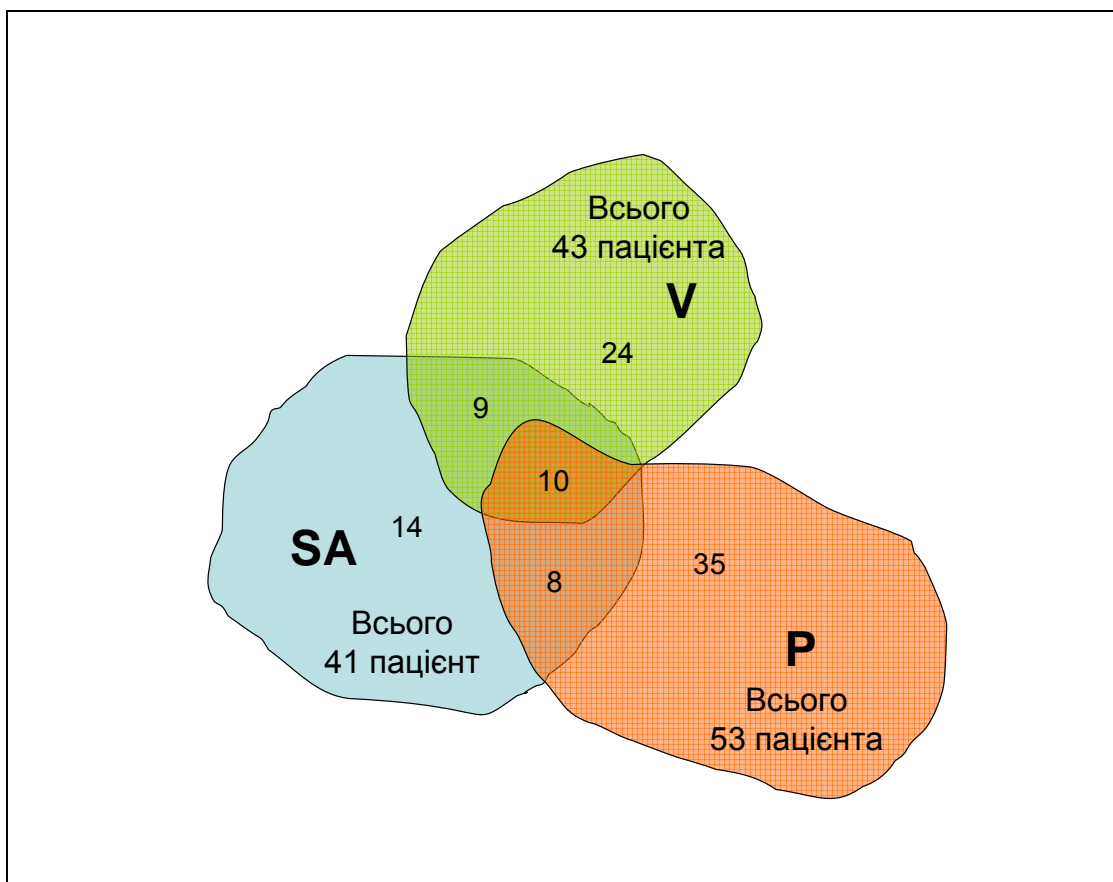


Рис. 1. Співвідношення кількості пацієнтів з різними клінічними формами крововиливів

Гістограма розподілення функціональних наслідків за шкалою Глазго показана на рис. 2.

Дослідження проводилося в кілька етапів:

1. Аналіз структури даних - кореляцій змінних, структури залежностей, ступеня надмірності змінних. Метою на цьому етапі було розуміння того, які змінні та фактори впливають на результати і як їх інтерпретувати.

2. Побудова математичної моделі для раннього прогнозу результату перебігу захворювання через 30 днів після надходження в стаціонар.

3. Оцінка якості моделі для прогнозу функціональних результатів перебігу захворювання.

На першому етапі дослідження була вивчена структура зв'язків між змінними, оцінена можливість передбачення результатів по набору вхідних змінних, визначений ступінь надмірності

змінних, а також вдалося інтерпретувати фактори, що визначають варіативність вибірки. З цією метою була побудована матриця непараметричної кореляції Спірмена для всього набору змінних, проведені тести Краскела-Уоллеса, Манна-Уїтні, медіанний тест. За підсумками цих тестів була зроблена модифікація набору змінних, що використовувалась для подальших досліджень. Також було показано, що клінічні форми крововиливів добре помітні за іншими вхідними змінними і немає необхідності в прогностичній моделі окремо використовувати змінну «Форма крововиливу».

Потім для вибірки був зроблений аналіз головних компонент і факторний аналіз для оцінки надмірності змінних і оцінки структури залежності змінних у вибірці. В результаті для побудови моделі було відібрано 28 змінних.

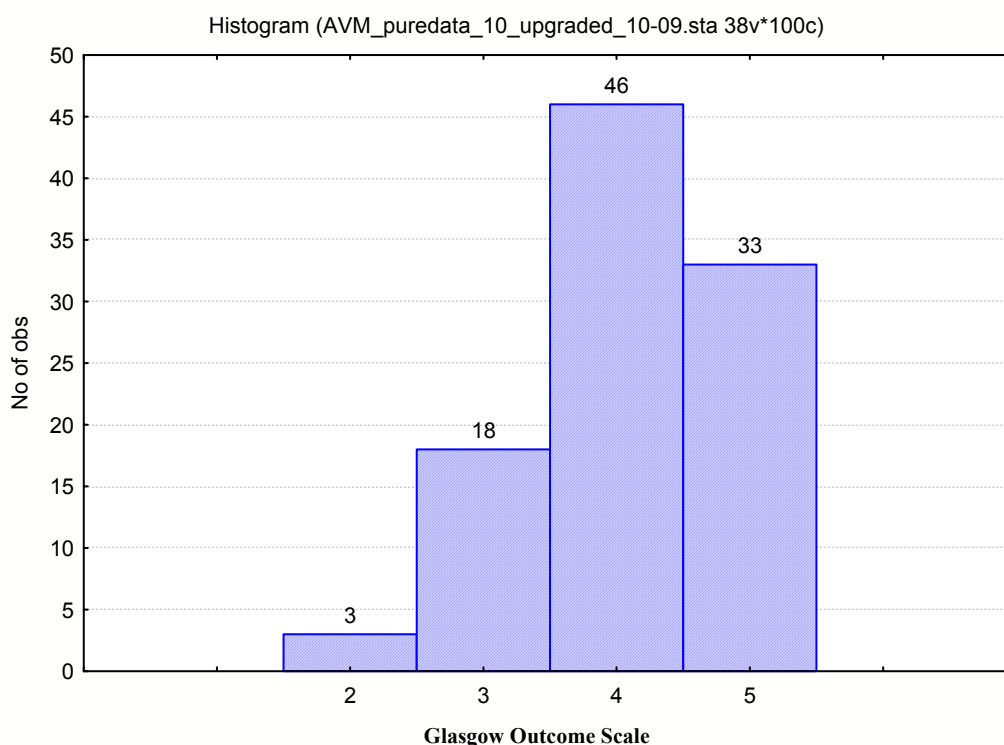


Рис. 2. Розподілення функціональних наслідків за шкалою Глазго (змінні ‘Glasgow Outcome Scale’)

Наступним етапом була побудова математичної моделі, що дозволяє прогнозувати функціональний результат внутрішньомозкового крововиливу внаслідок розриву АВМ на 30 добу від початку захворювання. Фактично завданням прогнозу є класифікація пацієнтів за набором вхідних змінних на групи (класи), що мають різний кінцевий результат, оцінений за шкалою результатів Глазго. Для побудови даної моделі і класифікації пацієнтів за тяжкістю наслідків використовувався дискримінантний аналіз з

покроковим включенням (forward stepwise) вхідних змінних [А. Афіфі, С. Ейзен, 1982; О. Ю. Реброва, 2002] [1, 4]. «Інформативність» внеску змінних оцінювалася за F-статистикою Фішера [2]. Оскільки у вибірці було тільки три пацієнти з результатом 2 за шкалою результатів Глазго, було прийнято рішення об'єднати в один клас пацієнтів з результатом 2 і 3. Розподіл пацієнтів за наслідками в такій класифікації показано в таблиці 1.

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за класами за шкалою наслідків Глазго

Визначення класу	3 (менш 4 балів)	4 (4 бали)	5 (5 балів)
Кількість пацієнтів	21	46	33

У результаті дискримінантного аналізу було побудовано модель, в яку увійшли лише 4 вхідних змінних, для яких рівень F-статистики був максимальним: «півкульових симптомів» (SS), «функціональна значущість прилеглої мозкової тканини» (FS), «ступінь порушення свідомості за шкалою коми Глазго (при госпіталізації) GComa), «обсяг гематоми» (HV). Власне значен-

ня першої канонічної змінної однієї 5,61, а другої 0,26.

У таблиці 2 надана матриця факторної структури для двох канонічних дискримінантних функцій (коренів). Структурні коефіцієнти в матриці можна інтерпретувати як факторні навантаження, або коефіцієнти кореляції між змінними і дискримінуючими функціями

Матриця факторної структури прогностичної моделі

Змінні моделі	Канонічні дискримінантні функції	
	корінь 1	корінь 2
Півкульові (SS)	0,550	-0,064
Функціональна значущість (FS)	0,434	-0,735
Glasgow Coma (GComa)	0,509	0,321
Об'єм гематоми (HV)	0,423	0,603

Для прогнозу функціональних наслідків ми обчислили значення класифікуючих функцій.

Для класу «3»

$$F_1 = 5,9212 \cdot SS + 24,1512 \cdot FS + 10,5196 \cdot GComa + 4,9012 \cdot HV - 62,2429$$

Для класу «4»

$$F_2 = 5,1391 \cdot SS + 20,2826 \cdot FS + 6,7781 \cdot GComa + 2,6097 \cdot HV - 35,3829$$

Для класу «5»

$$F_3 = 2,7036 \cdot SS + 12,0229 \cdot FS + 4,0686 \cdot GComa + 1,4060 \cdot HV - 12,6940$$

Для класифікації пацієнта (прогнозу результатів) потрібно обчислити значення класифікуючих функцій. Пацієнт належить до того класу (прогнозується значення наслідків), класифікуюча функція якого приймає найбільше значення. Матриця класифікації, яка показує відсоток пацієнтів, що правильно класифіковані у вибірці, та характер помилок класифікації (якого роду помилки вчинені), показана у таблиці 3.

Таблиця 3

Матриця класифікації, що побудована за результатами застосування прогностичної моделі

Класифікація наслідків		% вірної класифікації	Класифікація за моделлю		
функція	оцінка за GOS		«3»	«4»	«5»
			2 и 3	4	5
F1	2 и 3	85,7	18	3	0
F2	3	89,1	2	41	3
F3	4	97,0	0	1	32
В цілому		91,0	20	45	35

Як видно з таблиці 3, частота правильного прогнозу для всієї вибірки в середньому склала 91% - 91 пацієнт зі 100. Стійкий вегетативний стан і тяжка функціональна неспроможність у складі одного класу («3») передбачені вірно у 18 (86% випадків) пацієнтів; помірна неспроможність і добре відновлення - у 89% і 97% випадків відповідно.

На рисунку 3 показано розподіл всіх пацієнтів різних класів на площині канонічних коренів. Точки, промарковані символом «X» і числами (показані вище точок і повернені проти годинникової стрілки), відповідають пацієнтам, які

розпізнавалися моделлю неправильно (числа відповідають номерам пацієнтів у вибірці).

Для оцінки якості моделі - відтворюваності результатів при практичному застосуванні для хворих з наявністю церебрального крововиливу з АВМ, що розірвалися, був виконаний крос-тест, суть якого полягала в наступному.

Із вихідної вибірки, що включає 100 пацієнтів, було випадковим чином відібрано 5 пацієнтів. Для нової усіченої вибірки (95 пацієнтів) була побудована нова модель за тією ж методикою. Потім результати відібраних пацієнтів були перевірені на новій моделі.

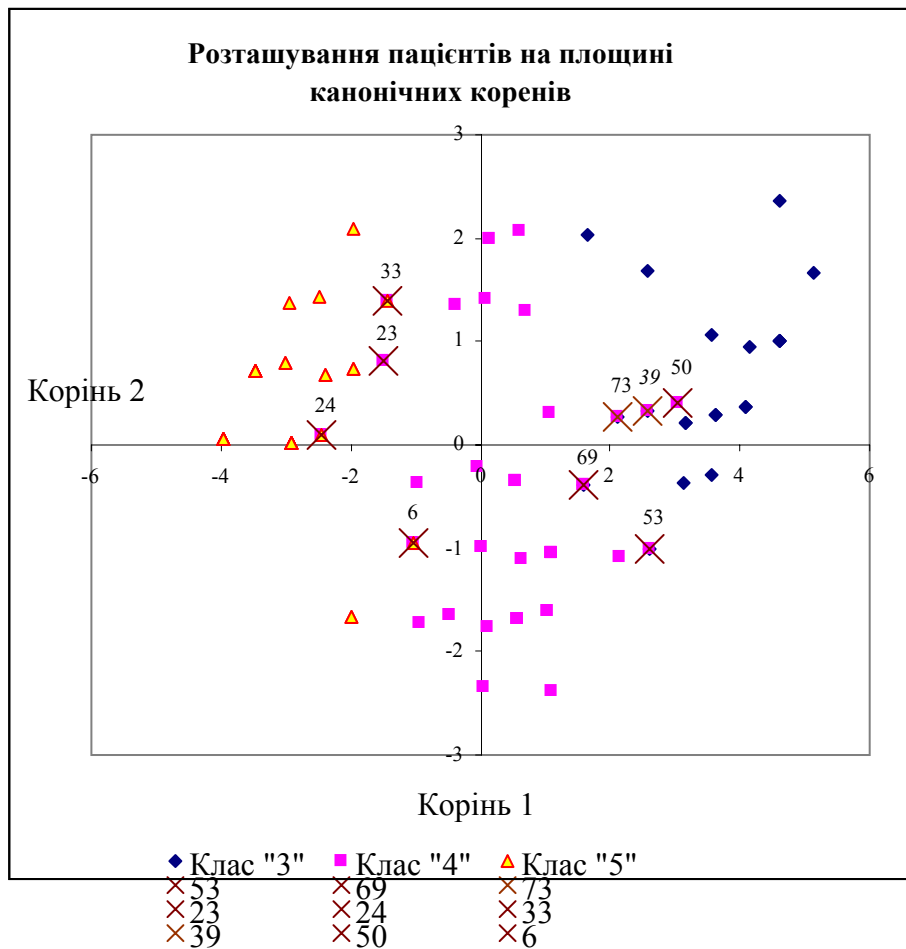


Рис. 3. Розташування пацієнтів на площині канонічних коренів

Усі тестові пацієнти, які були вилучені із вибірки при проведенні крос – тесту, були вірно класифіковані тестовою моделлю (табл. 4).

Структура нової моделі (число и найменування змінних) не відрізняється від базової, що збудована раніш. Класифікуючі функції для тестової моделі мають вигляд:

Для класу «3»

$$F_1 = 6,3814 \cdot SS + 23,6300 \cdot FS + 10,3257 \cdot GComa + 4,5953 \cdot HV - 61,6374$$

Для класу «4»

$$F_2 = 5,4250 \cdot SS + 19,6898 \cdot FS + 6,6535 \cdot GComa + 2,4007 \cdot HV - 34,6490$$

Для класу «5»

$$F_3 = 2,9399 \cdot SS + 11,7833 \cdot FS + 3,9716 \cdot GComa + 1,2811 \cdot HV - 12,6355$$

Коефіцієнти класифікуючих функцій двох моделей відрізняються не більше ніж на 10%.

Таблиця 4

Результати крос - тесту

№ пацієнта	F1 (2 и 3)	F2 (4)	F3 (5)	Прогноз	Подальша оцінка за GOS	Клінічна форма
8	-21,30	-2,88	6,06	5	5	SA
27	35,74	40,97	31,67	4	4	SA+V
48	36,40	42,14	33,03	4	4	V
57	0,00	11,60	15,37	5	5	V
86	39,20	41,51	34,90	4	4	P

Крім цього, елементи матриці факторної структури нової моделі близькі за значенням до коефіцієнтів вихідної моделі (табл. 5), що дає

підставу вважати, що побудована раніш модель стійка до обсягу вибірки і може бути використана для класифікації нових пацієнтів.

Таблиця 5

Матриці факторної структури тестової та наслідкової моделей

Матриця факторної структури тестової моделі

	Root 1	Root 2
SS	0,55	-0,06
FS	0,43	-0,74
GComa	0,51	0,32
HV	0,42	0,60

Матриця факторної структури наслідкової моделі

	Root 1	Root 2
SS	0,56	-0,03
FS	0,42	-0,74
GComa	0,52	0,33
HV	0,43	0,60

Тому вважаємо різницю між тестовою та наслідковою моделлю задовільною.

Таким чином, узагальнюючи результати проведеного порівняння, можна зробити висновок, що побудована модель є працездатною і здатна розпізнавати 9 з 10 пацієнтів за чотирма змінними (півкульові симптоми, функціональна значущість прилеглої мозкової тканини, ступінь порушення свідомості за шкалою коми Глазго, обсяг гематоми).

ВИСНОВКИ

1. Побудовано модель, яка дозволяє робити прогноз про ймовірні наслідки лікування пацієнта по закінченню 30 днів після надходження в стаціонар за значеннями чотирьох змінних, які

визначаються при надходженні: півкульові симптоми, функціональна значущість прилеглої мозкової тканини, ступінь порушення свідомості за шкалою коми Глазго, обсяг гематоми. Модель вірно класифікувала близько 90% (91 пацієнт з 100).

2. У перспективі можливе підвищення точності моделі при розширенні бази даних пацієнтів з внутрішньочерепними крововиливами внаслідок розриву АВМ. Також буде можливо розрізняти в прогнозі результати з двома балами за шкалою результатів Глазго. Для підвищення точності моделі потрібна інформація про пацієнтів з різними клінічними формами внутрішньочерепних крововиливів з АВМ, що розірвалися.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Афифи А. Статистический анализ. Подход с использованием ЭВМ / А. Афифи, С. Эйзен. – М.: Мир, 1982. – 488 с.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика / [пер. с англ.]. – М.: Практика, 1999. – 459с.
3. Коновалов А.Н. Современные принципы хирургического лечения сосудистых поражений мозга / А.Н. Коновалов, Ю.М. Филатов // Основные принципы диагностики и лечения в нейрохирургии. – М., 1981. – С. 11 – 17.
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
5. A population-based study of brain arteriovenous malformation: long-term treatment outcomes / H.T. Ap-Simon, H. Reef, R.V. Phadke [et al.] // Stroke. – 2002. – Vol.33. – P. 2794–2800.
6. Computed tomographic diagnosis of intraventricular hemorrhage. Etiology and prognosis / D.A. Graeb, W.D. Robertson, J.S. Lapointe [et al.] // Radiology. – 1982. – Vol.143, N.1. – P.91–96.
7. Fisher C.M. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoidal hemorrhage visualized by computerized

- tomographic scanning / Fisher C.M., Kostler J.P. // Neurosurg. – 1980. – N6 – P 1-9.
8. Frequency of intracranial hemorrhage as a presenting symptoms and subtype analysis; a population-based study of intracranial vascular malformations in Obnsted County, Minnesota / Brown R.D. Jr., Wiebers D.O., Tomer J.C. [et al.] // J. Neurosurg. –1996. – Vol.85, N1. – P.29–32.
9. Johnston S.C. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage / S.C. Johnston, S. Selvin, D.R. Gress // Neurology. –1998. – Vol.50. – P. 1413–1418.
10. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation / Stapf C., Mast H., Sciacca R.R. [et al.] // Neurology. – 2006. – Vol.66. – P. 1350–1355.
11. Prospection of chronic vasospasm by CT findings / H. Sano, T. Kanno, Y. Shinomiya [et al.] // Acta Neurochir. Wien. – 1982. –Vol.63, N 4. – P.23–30.
12. The conundrum of the Glasgow Coma Scale in intubated patients: a linear regression prediction of the Glasgow verbal score from the Glasgow eye and motor scores / Meredith W., Rutledge R., Fakhry S.M. [et al.] // J. Trauma. – 1998. – Vol.44. – P.839–844.



