

# МОДЕЛЬ ОЦІНКИ РИЗИКУ ПРОГРЕСІЇ АТЕРОСКЛЕРОЗУ У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ ПІСЛЯ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТУВАННЯ

УДК 004.891.3:616.12-07:612.172

## **НОСОВЕЦЬ Олена Костянтинівна**

к.т.н., старший викладач кафедри біомедичної кібернетики, Національний технічний університет України «КПІ ім. І. Сікорського».

**Наукові інтереси:** інтелектуальний аналіз даних, математичне моделювання, методи прогнозування, біомедична кібернетика.

**E-mail:** e.nosovets@yandex.ru.

## **ЯКИМЧУК Вікторія Сергіївна**

к.т.н., старший викладач кафедри біомедичної кібернетики, Національний технічний університет України «КПІ ім. І. Сікорського».

**Наукові інтереси:** інтелектуальний аналіз даних, моделювання фізіологічних процесів, створення інформаційних систем, штучний інтелект.

**E-mail:** viktoria.iakymchuk@gmail.com.

## **ЛЕВЧИШИНА Олена Володимирівна**

к.м.н., лікар-хірург відділення рентгеноваскулярних методів діагностики та лікування захворювань серця та судин, Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова.

**Наукові інтереси:** методи лікування захворювань серця та судин, прогнозування перебігу захворювань.

**E-mail:** rudkolena@mail.ru.

## **КОВАЛЬЧУК Оксана Володимирівна**

магістр, Національний технічний університет України «КПІ ім. І. Сікорського».

**Наукові інтереси:** інтелектуальний аналіз даних.

**E-mail:** kse\_nya16koval@mail.ru.

Кількість хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) постійно зростає як в Україні, так і в усьому світі. За даними Коваленко В.М. та співавторів наша держава налічує близько 7 мільйонів хворих ІХС [1]. Це є найбільш актуальною медичною проблемою сьогодення, оскільки вона впливає на інвалідизацію та смертність працездатного населення, а також збільшенням фінансових витрат на лікування та реабілітацію пацієнтів. Збільшення випадків хворих на ІХС підвищує кількість опе-

рацій по лікуванню захворювання. Так як, хірургічне втручання показує високу ефективність у порівнянні з медикаментозною терапією, та дозволяє безпосередньо впливати на морфологічний субстрат ІХС, що знаходить відображення в покращенні довгострокового прогнозу перебігу після операційного періоду у хворих.

Аортокоронарне шунтування (АКШ) є надійним методом інвазійної стратегії лікування для хворих з атеросклеротич-

ними ураженнями коронарних артерій. У світі виконано мільйони таких втручань, при цьому число операцій АКШ в найбільш розвинутих країнах Європи та США щороку збільшується на 15% [2]. Незважаючи на постійне підвищення якості наданої хірургічної допомоги, зустрічаються випадки ускладнення перебігу післяопераційного періоду. Одним з найбільш складних випадків є прогресування коронарного атеросклерозу (АТС), що може призвести до рецидиву стенокардії. Вибір методу лікування прогресування коронарного АТС серед пацієнтів, що раніше підлягали одному з хірургічних методів реваскуляризації міокарда, залишається актуальним.

Питання етіології та предикторів (факторів ризику) прогресування АТС має не лише теоретичне, а й практичне значення. Його вивчення допоможе знизити небезпеку нівелювання позитивних ефектів реваскуляризації та ефективніше впливати на можливості вторинної профілактики цієї патології.

#### **АНАЛІЗ НАЯВНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ПУБЛІКАЦІЙ**

Використання сучасних інформаційних технологій дозволяє не тільки виділити фактори, що впливають на ризик виникнення прогресу атеросклерозу, а й спрогнозувати його виникнення у віддаленому періоді. Наявні математичні моделі, представлені у вітчизняних та зарубіжних публікаціях, представляють собою регресійні моделі різного ступеня складності. Так, в [3] використано регресійне моделювання з оптимальним шкалюванням, яке дозволило створити шкалу прогнозування коронарного атеросклерозу з точністю 79,1%. Однак, незважаючи на високу прогностичну цінність розробленого методу, він не враховує фактор часу, що не дозволяє відслідковувати зміну

ризикі прогресування патологічного процесу в різні періоди спостереження за пацієнтом. Інші публікації [4, 5, 6] наводять результати моделювання прогностичних моделей без урахування травматичних факторів хірургічного лікування, що не дозволяє враховувати наслідки аортокоронарного шунтування та є значним недоліком з точки зору лікаря, який проводить лікування.

#### **ФОРМУВАННЯ МЕТИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Дане дослідження проведено з метою аналізу ризику настання прогресу атеросклерозу коронарних артерій (КА) в залежності від часу спостереження (час від проведення операції АКШ до моменту настання або ненастання АТС) за пацієнтом. Серед наявних методів дослідження процесів та подій, що залежать від часу, найбільш ефективним є регресійний аналіз Кокса [7]. Даний метод дозволяє дослідити ризик настання (або ненастання) прогресу атеросклерозу в залежності від тривалості знаходження пацієнта в групі ризику, а також від ряду характеристик фізіологічного стану пацієнта та зовнішніх факторів, що впливають на даний ризик. Під тривалістю знаходження в групі ризику, в контексті даного дослідження, маємо час від проведення аортокоронарного шунтування до настання АТС. Після виявлення прогресу атеросклеротичного процесу хворий вибуває з групи ризику та фіксується час від дати втручання до настання події.

Крім побудови моделі ризику як функції, що залежить від часу, регресія Кокса дозволяє оцінити вплив кожної змінної на даний ризик, що дозволяє виділити фактори, які є предикторами для патологічного процесу.

Загальний вигляд регресії Кокса наступний:

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(\beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \dots + \beta_p X_{ip}), \quad (1)$$

де  $h_0(t)$  – «базовий» ризик, загальний для всіх хворих»;

$X_1, \dots, X_p$  – незалежні змінні;

$\beta_1, \dots, \beta_p$  – коефіцієнти моделі.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В якості клінічного матеріалу використовувались дані пацієнтів Національного інституту серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова, які були прооперовані у термін з 2000 по 2015 роки. Проаналізовано дані 166 пацієнтів, які підлягали оперативному втручанню при лікуванні ішемічної хвороби серця. Термін спостереження за пацієнтами склав від 0 до 146 місяців (міс.).

Фактори ризику, які фіксувались у кожного пацієнта були поділені на наступні групи:

- *анамнестичні* (вік, стать, антигіпертензивна та ліпідознижуюча терапії);
- *травматичні фактори* (безпосереднє втручання на коронарній артерії, штучний кровообіг, функціональність шунта);
- *фактори системного АТС та порушення обміну речовин* (рівень загального холестерину плазми крові при первинному та повторному обстеженнях, тяжкість ураження коронарних артерій при первинному обстеженні, стенози ниркових артерій та судин нижніх кінцівок, зріст, маса тіла, індекс маси тіла, ступінь ожиріння, цукровий діабет);
- *серцево-судинні фактори* (тип коронарного кровообігу, частота серцевих скорочень, артеріальний тиск, наяв-

ність артеріальної гіпертензії та інсульт в анамнезі).

Для статистичного аналізу та наступного моделювання застосовано підхід примусового включення ознак, які статистично значимо корелювали з прогресуванням коронарного АТС у хворих з втручанням на КА в анамнезі.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Наведено результати кореляційного аналізу впливу факторів ризику на прогресування АТС у пацієнтів з втручанням на коронарних артеріях з КШ в анамнезі (табл. 1). Розраховані коефіцієнти кореляції Пірсона та Спірмена (в залежності від типу даних та розподілу даних) [8].

В групі пацієнтів з КШ в анамнезі були виявлені значимі кореляції між прогресуванням АТС та наявністю оперативного втручання ( $r = 0,285$ ), штучним кровообігом ( $r = -0,172$ ), функціональністю шунта ( $r = -0,287$ ), ступенем ожиріння ( $r = 0,117$ ), індексом маси тіла ( $r = 0,138$ ), прийомом антигіпертензивних препаратів ( $r = 0,273$ ), терміном спостереження ( $r = -0,228$ ) та тяжкістю ураження КА при первинному обстеженні ( $r = 0,314$ ).

Відмінне значення коефіцієнту кореляції свідчить про наявність зворотного взаємозв'язку між фактором ризику та прогресуванням АТС КА.

Аналіз перебігу АТС проаналізовано за методом Каплана-Майєра (табл. 2) [9].

Даний метод оцінює функцію дожиття та дозволяє визначити період після АКШ з мінімальним ризиком прогресування АТС на негативних КА. Медіана очікуваного періоду без прогресування складає 50 міс., з довірчим інтервалом від 46,8 до 53,2 міс.

Графіки функції дожиття та функції ризику представлені на рис. 1.

Таблиця 1

**Кореляційний аналіз впливу факторів ризику на перебіг коронарного АТС серед пацієнтів з КШ в анамнезі**

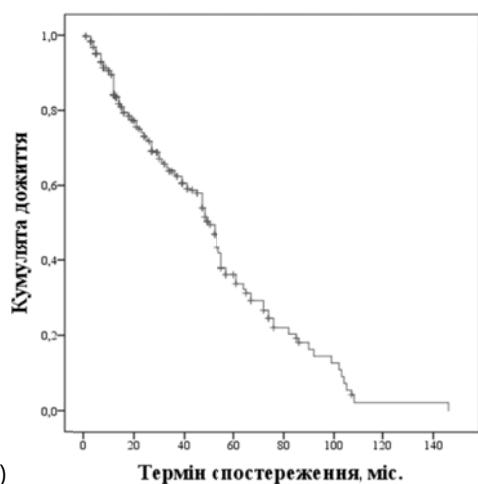
Показник	Хворі з КШ в анамнезі (n=166)	
	Коефіцієнт кореляції	Значимість, p
Вік (р.)	0,017	0,727
Стать	0,005	0,920
Зріст (см)	-0,062	0,205
Маса тіла (кг)	0,093	0,058
Індекс маси тіла	0,138	0,005*
Ступінь ожиріння	0,112	0,021*
Тяжкість ураження КА при первинному обстеженні	0,314	0,000*
Тип коронарного кровообігу	-0,012	0,806
Систолічний артеріальний тиск, мм.рт.мт.	0,073	0,133
Діастолічний артеріальний тиск, мм.рт.мт.	0,037	0,454
ЧСС за 1 хв.	0,089	0,069
Безпосереднє втручання на КА	0,285	0,000*
Штучний кровообіг	-0,172	0,000*
Функціональність шунта	0,287	0,000*
Приєм антигіпертензивних препаратів	0,273	0,000*
Загальний холестерин при первинному та повторному обстеженнях	-0,054	0,271
Статинотерапія	0,055	0,265
Цукровий діабет типу 2	0,025	0,607
Наявність АТС ниркових артерій	0,091	0,063
Наявність АТС судин нижніх кінцівок	-0,010	0,837
Інсульт в анамнезі	-0,010	0,832

\*кореляція значима на рівні  $p < 0,05$

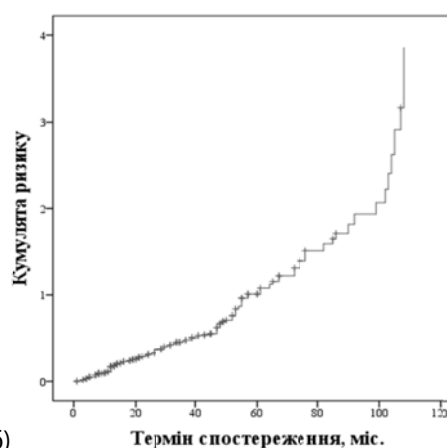
Таблиця 2

**Середні та медіани часу дожиття**

Середнє				Медіана			
Оцінка	Ст. похибка	95% довірчий інтервал		Оцінка	Ст. похибка	95% довірчий інтервал	
		Нижня границя	Верхня границя			Нижня границя	Верхня границя
52,047	2,014	48,100	55,995	50,000	1,618	46,829	53,171



(а)



(б)

Рис. 1. Графіки функції дожиття та функції ризику.

За допомогою регресійного аналізу методом Кокса побудована функція розрахунку ризику у віддаленому періоді

після АКШ. Також, наведені коефіцієнти моделі функції ризику настання АТС (табл. 3).

Таблиця 3

**Результати розрахунку коефіцієнтів функції ризику**

Показник	Умовне позначення	Коефіцієнти рівняння регресії, $\beta_1, \dots, \beta_p$	Статистична значимість коефіцієнта рівняння, p
Штучний кровообіг	$x_1$	-0,651	0,000
Безпосереднє втручання на КА	$x_2$	-0,770	0,013
Тяжкість ураження КА при первинному обстеженні	$x_3$	0,504	0,015
Функціональність шунта	$x_4$	0,476	0,004
Індекс маси тіла	$x_5$	-0,005	0,046
Приєм антигіпертензивних препаратів	$x_6$	0,314	0,038

Математична модель функції ризику у віддаленому періоді (2), для пацієнтів з КШ в анамнезі має наступний вигляд:

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(-0,651x_1 - 0,770x_2 + 0,504x_3 + 0,476x_4 - 0,005x_5 + 0,314x_6) \quad (2)$$

Оцінка якості коефіцієнтів моделі шляхом розрахунку тесту Хі-квадрат (значення критерію 39,753, шість ступенів свободи,  $p=0,001$ ) свідчить про високу достовірність результатів.

Використання даного методу дозволило оцінити фактори ризику шляхом ро-

зрахунку величини відносного ризику (OR) [10]. Відносний ризик – це відношення частоти випадків, на які впливав досліджуваний фактор, до частоти випадків серед досліджуваних, що не піддавалися впливу цього фактору. При значенні OR більше 1 робимо висновок про те, що фактор підвищує ризик (прямий зв'язок) відновлення патологічного процесу, відповідно значення менше 1 – зменшує ризик. Одержали наступні результати розрахунку відносного ризику (табл. 4):

Таблиця 4

**Результати розрахунку відносного ризику**

Показник	Відносний ризик	95,0% довірчий інтервал	
		Нижня границя	Верхня границя
Штучний кровообіг	0,521	0,369	0,737
Безпосереднє втручання на КА	0,463	0,252	0,852
Тяжкість ураження КА при первинному обстеженні	1,656	1,102	2,489
Функціональність шунта	1,610	1,169	2,216
Індекс маси тіла	1,214	1,031	1,786
Приєм антигіпертензивних препаратів	1,369	1,017	1,844

Згідно результатів аналізу даних з таблиці 1 та 4 (для групи хворих з КШ в анамнезі) найбільш вагомими факторами ризику, що обумовлюють прогресування коронарного АТС, є тяжкість ураження КА

при первинному обстеженні, наявність безпосереднього втручання на КА та функціонування шунта. Дія всіх вищеведених чинників посилюється з плином часу. До кінця незрозумілим є зворотній

зв'язок впливу штучного кровообігу (ШК) та безпосереднього втручання на прогресування коронарного АТС в групі хворих з КШ в анамнезі. Ймовірно, це можна пояснити більшою травматизацією КА при проведенні операції на серці, яке «працює», коли умови для шунтування є більш зручними для хірурга. Також відмітимо, що обидва травматичні фактори характеризуються короткотривалою дією та мають менший вплив на прогресування коронарного АТС, ніж фактори довготривалої дії. Проте варто звернути увагу і на той факт, що ступінь тяжкості ураження КА при первинному обстеженні в групі хворих з КШ без ШК дещо вища ніж у хворих з ШК (91,1% та 81,0% відповідно) (табл. 5). Отже, пацієнти, які перенесли КШ із ШК, характеризувалися більш легким перебігом коронарного АТС.

сування коронарного АТС, ніж фактори довготривалої дії. Проте варто звернути увагу і на той факт, що ступінь тяжкості ураження КА при первинному обстеженні в групі хворих з КШ без ШК дещо вища ніж у хворих з ШК (91,1% та 81,0% відповідно) (табл. 5). Отже, пацієнти, які перенесли КШ із ШК, характеризувалися більш легким перебігом коронарного АТС.

Таблиця 5

#### Тяжкість ураження КА при первинному обстеженні у хворих з КШ в анамнезі

Тяжкість ураження КА при первинному обстеженні	КШ без ШК, n=124		КШ із ШК, n=42		Статистична значимість, p (χ <sup>2</sup> Пірсона)
	Частота	%	Частота	%	
Відносно «здорові»	33	8,9	24	19,0	0,002
З мінімальними атеросклеротичними ураженнями	36	9,5	16	12,4	0,338
З вираженими атеросклеротичними ураженнями	303	81,6	86	68,6	0,002
Всього	372	100,0	126	100,0	--

Крім того, слід відзначити додатковий чинник, такий як ступінь ожиріння, що кількісно відображається індексом маси тіла. Існує підстава вважати, що антигіпертензивна терапія відображає важкість стану пацієнтів, тобто призначення цих препаратів у пацієнтів з КШ в анамнезі знижує ймовірність прогресування у них коронарного АТС.

#### ВИСНОВКИ

Основною причиною погіршення стану пацієнтів після втручання на коронарних артеріях є прогресування коронарного атеросклерозу. Проаналізовані клінічні дані 166 хворих, які включали анам-

нестичні травматичні фактори, фактори системного АТС та порушення обміну речовин, а також серцево-судинні фактори. За допомогою кореляційного аналізу виділено ряд показників, які можуть бути застосовані як предиктори (фактори ризику) для розрахунку ризику настання АТС у післяопераційному періоді. Достовірність виділених факторів ризику підтверджена шляхом оцінки відносного ризику. Побудована математична модель для визначення ризику настання прогресу атеросклерозу після операції АКШ дозволяє з високою точністю прогнозувати перебіг захворювання у хворих.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Kovalenko V. M. Sercevo-sudinni zahvorjuvannja. Klasifikacija, standarti diagnostiki ta likuvannja. [Elektronnij resurs] / V. M. Kovalenko, M. I. Lugaj, Ju. M. Sirenko // Asociacija kardiologiv Ukraini. – 2015. – Rezhim dostupu do resursu: <http://ukrcardio.org/wp-content/uploads/2015/10/Recomendations-UAKSSZ.pdf>.
2. Velazque E. J. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy / E. J. Velazque, K. L. Lee, R. H. Jones. // The New England journal of medicine. – 2016. – №374. – S. 1511–1520.
3. Model' prognozirovanija riska koronarnogo ateroskleroza / [N. G. Veselovskaja, G. A. Chumakova, N. N. Shenkova ta in.]. // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. – 2015. – №4. – S. 49–54.

4. Buhovec I. L. Prognoz hirurgicheskoj i jendovaskuljarnoj korrkcii koronarnogo ateroskleroza / I. L. Buhovec, I. N. Vorozhcova, A. G. Lavrov. – Tomsk: Nauchno-issledovatel'skij institut kardiologii Sibirskogo otdelenija RAMN, 2013. – 440 s.
5. Vzaimosvjaz' personal'nogo riska i koronarnogo ateroskleroza pri prognozirovanii ishemicheskoj bolezni serdca / E. V. Kotel'nikova, V. I. Gridnev, P. Ja. Dvoglevskij, A. B. Bespjatov. // Rossijskij kardiologičeskij žurnal. – 2004. – №1. – S. 45–51.
6. Prognozirovanie jeffektivnosti operativnyh metodov lečenija obliterirujushhego ateroskleroza arterij nizhnih konechnostej / V. V. Rybachkov, E. N. Chetverikova, L. B. Shubin, E. N. Kabanov. // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. – 2015. – №2. – S. 13–19.
7. Ratnikova T. V. Analiz panel'nyh dannyh i dannyh o dlitel'nosti sostojanij. Uchebnoe posobie / T. V. Ratnikova, K. S. Furmanov. – Moskva: Izdatel'skij dom Vysshej shkoly jekonomiki, 2014. – 376 s.
8. Martynov V. N. Matematičeskij analiz i matematičeskaja statistika / V. N. Martynov, E. V. Barkova. – SpB: SibGUFK, 2016. – 56 s.
9. Novik A. A. Rukovodstvo po issledovaniju kachestva žizni v medicine / A. A. Novik, T. I. Ionova, Ju. L. Shevchenko. – M.: OLMA Media Grupp, 2011. – 320 s.
10. Rothman K. J. Modern Epidemiology / K. J. Rothman, T. L. Lash, S. Greenland. – Miami: LWW, 2012. – 758 p.

**Рецензент:** д.м.н., проф. Максименко В.Б.,  
Національний технічний університет України  
«КПІ ім. І. Сікорського»