

Прогнозування виживаності чоловіків та жінок з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка на протязі трьох років

Л. Г. Воронков, О. Л. Філатова, П. Н. Бабич, А. В. Ляшенко, Н. А. Ткач, Л. П. Паращенко
ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» НАМН України, Київ

Резюме

Мета роботи. На основі винайдених нами предикторів виживаності чоловіків і жінок із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка розробити математичну модель індивідуального прогнозування смертності у даній когорти пацієнтів.

Матеріали і методи. У дослідженні приймало участь 356 пацієнтів з ХСН (NYHA II–IV), зумовленою ішемічною хворобою серця, та ФВ ЛШ $< 40\%$, яким проводились обстеження згідно з рекомендаціями з діагностики та лікування СН Європейського товариства кардіологів та відповідними рекомендаціями Асоціації кардіологів України.

Оцінка впливу клініко-демографічних та інших параметрів на виживаність пацієнтів (окремо чоловіків та окремо жінок) було виконано за допомогою регресійного аналізу Кокса з використанням програми SPSS 13.0.

Структура рівняння регресії формувалася за допомогою алгоритму послідовного покрокового введення пояснювальних змінних (коваріат) та їх взаємодій. В якості методу покрокового введення було застосовано метод «Forward Stepwise (Conditional LR)» («Поступове введення з використанням умовного відношення правдоподібності»).

Результати дослідження. Отримана модель прогнозування виживаності чоловіків з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, є інформативною (статистика $-2 \text{ Log Likelihood}$ дорівнює 851,94) та адекватно описує ризик в залежності від змінних. В рівняння регресії ввійшли наступні змінні, та їх відповідні коефіцієнти: ФВ ЛШ $< 30\%$, товщина стінки ПШ $> 0,6$ см, УО ЛШ < 64 мл, рівень калію крові $> 4,4$ ммоль/л, ІКДО > 118 мл, рівень сечової кислоти > 597 ммоль/л. Для чоловіків модель характеризується наступними показниками: чутливість 87% , специфічність 73% , точність 86% .

Отримана модель прогнозування виживаності жінок з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, є інформативною (статистика $-2 \text{ Log Likelihood}$ дорівнює 361,184) та адекватно описує ризик в залежності від змінних. В рівняння регресії ввійшли наступні змінні, та їх відповідні коефіцієнти: ФВ ЛШ $< 30\%$, рівень сечової кислоти > 262 ммоль/л, рівень креатинину крові > 130 ммоль/л, ІМТ < 29 кг/м², ШКФ < 46 мл/хв./1,73 м². Для жінок модель характеризується наступними показниками: чутливість 96% , специфічність 71% , точність 91% .

Висновок. Отримані результати відкривають перспективи оптимізації лікувально-діагностичних заходів у хворих із серцевою недостатністю в залежності від статі. Індивідуальне прогнозування перебігу СН може бути використано для своєчасного формування відповідних груп та їх активного диспансерного спостереження.

Ключові слова: серцева недостатність; виживаність; предиктори; стаття; математична модель.

Клін. інформат. і Телемед. 2017. Т.12. Вип.13. с.42–52. <https://doi.org/10.31071/kit2017.13.06>

Вступ

Провідною причиною інвалідизації та смертності серед дорослого населення є захворювання серцево-судинної системи [4, 11]. За даними епідеміологічних і клінічних досліджень хронічної серцевої недостатності (ХСН) залишається одним з найбільш частих ускладнень захворювань серцево-судинної системи і безпосередньою причиною смерті [6, 18]. За останнє десятиріччя методи лікування хронічної серцевої недостатності зробили великий крок вперед, в тому числі хірургічні [1]. Успіх застосування зазначених хірургічних підходів, багато в чому, залежить від стратегії правильного підбору пацієнтів, що врешті передбачає максимально точну оцінку їх клінічного прогнозу.

В даний час відбулися істотні зміни в поглядах на патогенез і лікування ХСН [9]. Широке визнання отримала концепція серцево-судинного континууму, в якій представлені механізми розвитку ХСН починаючи від факторів кардіоваскулярного

ризик до летального кінця [7, 8]. З огляду на дослідження, які виявили низку показників, що мають вплив на летальність хворих з ХСН [2], виникає необхідність оптимізації прогнозування перебігу ХСН на основі сучасних підходів [17]. З метою вдосконалення диспансеризації хворих з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) а, також визначення доцільності застосування хірургічних методів лікування, актуальними є об'єднання найбільш значущих предикторів виживання пацієнтів даної когорти у математичну модель. Однак, на сьогодні, існують лише поодинокі дослідження [5, 10, 17], в яких використовувався подібний підхід для індивідуального прогнозування виживання таких хворих і жодного — окремо для чоловіків та жінок. Вирішення завдання прогнозування перебігу ХСН з урахуванням гендерної приналежності вважається насамперед, певними відмінностями клінічних характеристик даного синдрому, та предикторів настання кінцевих точок в чоловічих та жіночих когортах.

Відсутність обґрунтованої тактики диспансерного спостереження і надійних критеріїв оцінки прогнозу виживання у хворих з ХСН різної статі на фоні трансформації підходів до лікування цього синдрому, зумовлює актуальність проведення даної роботи.

Мета роботи — на основі винайдених предикторів виживаності чоловіків і жінок із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка розробити математичну модель індивідуального прогнозування смертності у даної когорти пацієнтів.

Матеріал і методи

У дослідженні взяло участь 356 пацієнтів віком від 30 до 75 років із ХСН (II–IV функціонального класу за NYHA), зумовленою ішемічною хворобою серця, у яких ФВЛШ становила менше 40%. Серед них було 259 чоловіків та 97 жінок, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділі серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска НАМН України» у 2010–2013 рр. з подальшим спостереженням в амбулаторній групі. За початкову точку спостереження брали дату першого загальноклінічного обстеження. У 88% пацієнтів реєстрували супутню артеріальну гіпертензію. Серед обстежених 241 (68%) пацієнт мав постійну або персистуючу форму фібриляції передсердь, 111 (31%) — інфаркт міокарда в анамнезі, 48 (13%) — мозковий інсульт, 111 (31%) — цукровий діабет 2-го типу, 82 (23%) — хронічне обструктивне захворювання легень, 72 (20%) — анемію 1-го ступеня.

У дослідженні не брали участь хворі з вадами клапанів, запальними ураженнями серця, гострою формою ішемічної хвороби серця, інсультом або транзиторною ішемічною атакою давністю менше ніж 6 місяців, онкологічними, ендокринними (зокрема, інсулінозалежним цукровим діабетом), хронічними інфекційними хворобами, а також нефрологічними захворюваннями (хронічним пієлонефритом, хронічним гломеруло-нефритом, амліодозом нирок).

Діагноз основного захворювання визначали на підставі загальноклінічного обстеження і спеціальних інструментальних та лабораторних методів. ХСН діагностували згідно з рекомендаціями Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування СН та відповідними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [13].

Обов'язкові методи обстеження пацієнтів передбачали: ехокардіографію за стандартною методикою [14], рутинну електрокардіографію, стандартні лабораторні аналізи (загальноклінічні та біохімічні) відповідно до чинних стандартів діагностики [13], які виконували на базі біохімічної лабораторії ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска НАМН України». Усім хворим проводили лікування згідно з чинними стандартами Європейського товариства кардіологів [13], яке передбачало застосування діуретиків, β -адреноблокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту та інших препаратів.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета прикладних програм SPSS 13.1 та Excel [19, 20]. Незалежні чинники, що впливають на час виживання хворих, визначали за допомогою регресії Кокса, побудови кривих виживання за методом Каплана – Мейера, кластерного аналізу, методів описової статистики та методів інтервального оцінювання [19, 20].

Результати та їх обговорення

За допомогою кластерного аналізу для чоловіків з ХСН зі зниженою ФВЛШ предикторами, найбільшою мірою пов'язаними з неживанням хворих на протязі 36 місяців,

були виявлені наступні вихідні показники: ФВЛШ менше 30%, індекс кінцево систолічного об'єму (КСО) більший за 87 мл/м², індекс кінцево діастолічного об'єму (КДО) більший за 118 мл/м², товщина вільної стінки лівого шлуночка (ЛШ) менша за 0,8 см, кінцево систолічний розмір (КСР) ЛШ більше за 5,6 см, КДО ЛШ більше за 340 мл, рівень сечової кислоти більше за 597 мкмоль/л, КСО ЛШ більше за 168 мл, товщина стінки правого шлуночка більша за 0,6 см, кінцево діастолічний розмір (КДР) ЛШ більший за 6,4 см. Для жінок з ХСН та зниженою ФВЛШ такими стали: рівень сечової кислоти більше за 234 мкмоль/л, ФВЛШ менша за 28%, індекс маси тіла (ІМТ) менший за 29,09 кг/м², рівень глюкози крові більший за 6,7 ммоль/л, рівень креатиніну крові більше за 130 мкмоль/л.

Оцінку впливу клініко-демографічних та інших параметрів на виживаність пацієнтів (окремо чоловіків та окремо жінок) було виконано за допомогою регресійного аналізу Кокса з використанням програми SPSS 13.0 [12, 21].

На основі цих показників створена математична прогностична модель перебігу ХСН зі зниженою ФВЛШ з урахуванням статевий приналежності. За основу даної моделі взяли модель Кокса, яка постулювалася у наступному виді:

$$h(t, X) = h_0(t) e^{\sum_{i=1}^p \beta_i X_i},$$

де $X = (X_1, X_2, \dots, X_p)$ — пояснювальні змінні (коваріати), $h_0(t)$ — вихідний ризик.

Оцінка відносного ризику для конкретного пацієнта була вирахована за допомогою виразу:

$$\frac{h(t, X)}{h_0(t)} = e^{\sum_{i=1}^p \beta_i X_i}$$

Структура рівняння регресії формувалася за допомогою алгоритму послідовного покрокового введення пояснювальних змінних (коваріат) та їх взаємодій. В якості методу покрокового введення було застосовано метод «Forward Stepwise (Conditional LR)» («Поступове введення з використанням умовного відношення правдоподібності») [15]. Для введення ефектів в рівняння регресії використовувався рівень значущості 0,05, а для виведення — 0,10.

Дане рівняння для чоловіків має наступний вигляд:

$$\frac{h(t, X)}{h_0(t)} = e^{-0,54 \times \text{Стінка_ПШ} + 0,69 \times \text{УО} - 0,57 \times \text{К} - 0,96 \times \text{КДО} - 0,48 \times \text{СК}}$$

Де категоріальні пояснювальні змінні були відповідним чином закодовані. Кодування категоріальних коваріат для чоловіків наведено у табл. 1.

Перелік усіх пояснювальних змінних для чоловіків, та їх коефіцієнти наведено у табл. 2.

Загальні характеристики рівняння регресії та їх зміна на кожному кроці наведено у табл. 3.

Отримана модель є інформативною (статистика $-2 \text{ Log Likelihood}$ дорівнює 851,94) та адекватно описує ризик в залежності від змінних.

Результати тестування на наявність або відсутність летального випадку за допомогою певного діагностичного тесту можна представити за допомогою табл. 4. В якості тесту «золотого стандарту» використані раніше отримані за допомогою інших методів дані.

Основними показниками інформативності діагностичного тесту є наступні:

— чутливість (*Se, sensitivity*);

— специфічність (*Sp, specificity*).

Одним із додаткових показників інформативності діагностичного тесту є точність (*Ac, accuracy*).

Табл. 1. Таблиця кодування категоріальних змінних для чоловіків.

Позначення змінної	Опис змінної	Рівні змінної (категорії)	Частота	(1)
ФВ 30%	ФВ ЛШ	0 = менше 30%	74	1
		1 = 30% і більше	48	0
СК 597 ммоль/л	Сечова кислота	0 = менше 597,5	93	1
		1 = 597,5 і більше	29	0
Стінка ПШ 0,6см	Стінка ПШ	0 = менше 0,6	68	1
		1 = 0,6 і більше	54	0
КСР 5,62см	КСР ЛШ	0 = менше 5,62	59	1
		1 = 5,62 і більше	63	0
Стінка ЛШ 0,8см	Стінка ЛШ	0 = менше 0,8	9	1
		1 = 0,8 і більше	113	0
УО 64 мл	УО	0 = менше 64	80	1
		1 = 64 і більше	42	0
К 4,4 ммоль/л	Калій	0 = менше 4,4	31	1
		1 = 4,4 і більше	91	0
ІКСО 83 мл	ІКСО	0 = менше 83	74	1
		1 = 83 і більше	48	0
КДР 6,4 см	КДР	0 = менше 6,4	68	1
		1 = 6,4 і більше	54	0
ІКДО 118 мл	ІКДО	0 = менше 118	77	1
		1 = 118 і більше	45	0
КСО 168	КСО	0 = менше 168	72	1
		1 = 168 і більше	50	0

ФВ – фракція викиду; СК – сечова кислота; ПШ – правий шлуночок; КСР – кінцево систолічний розмір, ЛШ – лівий шлуночок; УО – ударний об'єм; К – калій крові; ІКСО – індекс кінцево систолічного об'єму; КДР – кінцево діастолічний розмір; ІКДО – індекс кінцево діастолічного об'єму; КСО – кінцево систолічний об'єм.

Табл. 2. Змінні, що увійшли в рівняння регресії, та відповідні коефіцієнти.

Пояснювальні змінні у рівнянні регресії	Коефіцієнт В	Стандартна помилка	Статистика Вальда	Ступені свободи	р-значення	Exp(B)	95,0% ДІ для Exp(B)	
ФВ ЛШ 30%	5,29	0,727	52,95	1	0,000	198,93	47,817	827,65
Стінка ПШ 0,6см	-0,54	0,20	7,31	1	0,007	0,58	0,40	0,86
УО 64 мл	0,69	0,23	8,95	1	0,003	2,00	1,27	3,14
К 4,4 ммоль/л	-0,57	0,23	5,96	1	0,015	0,56	0,36	0,89
ІКДО 118 мл	-0,96	0,22	18,23	1	0,000	0,38	0,25	0,60
СК 597 ммоль/л	-0,48	0,23	4,25	1	0,039	0,62	0,39	0,98

ФВ – фракція викиду; ПШ – правий шлуночок; УО – ударний об'єм; К – калій крові; ІКДО – індекс кінцево діастолічного об'єму; СК – сечова кислота.

Табл. 3. Зведена таблиця покрокової перевірки моделі.

Крок	Статистика -2 Log Likelihood	Загальне значення			Зміни в порівнянні с попереднім кроком		
		Хі-квадрат	Ступені свободи	р-значення	Хі-квадрат	Ступені свободи	р-значення
1	848,19	37,78	10	0,000	37,33	10	0,000
2	848,19	37,62	9	0,000	0,00	1	0,982
3	848,24	37,11	8	0,000	0,06	1	0,810
4	849,00	36,23	7	0,000	0,75	1	0,386
5	849,68	35,53	6	0,000	0,68	1	0,408
6	851,94	33,83	5	0,000	2,26	1	0,133

Табл. 4. Результат діагностичного тесту.

Результати тестування	Тест «золотого стандарту»		Всього
	Подія настала	Подія не настала	
Позитивний	a	b	a + b
Негативний	c	d	c + d
Всього	a + c	b + d	n = a + b + c + d

Табл. 5. Оцінка чутливості, специфічності та точності для отриманих за допомогою математичної моделі для чоловіків результатів.

Параметр, за яким виконано тестування	Результати тестування	Тест «золотого стандарту»		Всього	Чутливість, %		Специфічність, %		Точність, %	
		Подія настала	Подія не настала		Se, %	s _p , %	Sp, %	s _p , %	Ac, %	s _p , %
Настання події	Позитивні	109	4	113	87,2%	2,99%	73,3%	11,4%	85,7%	2,9%
	Негативні	16	11	27						
	Всього	125	15	140						

Табл. 6. Логістична модель визначення ризику летального кінця у чоловіків зі зниженою ФВ ЛШ.

Предиктори	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
СК 597 ммоль/л	1,85596	0,75565	6,03247	1	0,014	6,39788	1,45486	28,1351
Стінка ПШ 0,6 см	1,20600	0,51922	5,39488	1	0,020	3,34010	1,20724	9,24115
Константа	0,85441	0,21965	15,1309	1	0,0001	2,34999		

Чутливістю є частка пацієнтів для яких подія настала, які є точно ідентифіковані методом, що застосовується (логістичною регресією). Вона обчислюється за формулою:

$$\text{Чутливість} = \frac{a}{a + c}$$

Специфічністю є частка пацієнтів для яких подія не настала, які точно ідентифіковані методом, що застосовується (логістичною регресією).

$$\text{Специфічність} = \frac{d}{b + d}$$

Крім того є додаткові параметри, які характеризують діагностичний тест. Одним серед них є точність (*Ac, accuracy*).

Точністю є частка правильних результатів тесту (тобто сума істинно позитивних і істинно негативних результатів) серед усіх обстежених пацієнтів.

$$\text{Точність} = \frac{a + d}{a + b + c + d}$$

Так як, за своєю суттю зазначені показники інформативності діагностичного тесту є часткою (*p*), то можна обчислити для кожного показника стандартну помилку частки (*s_p*) за формулою:

$$s_p = \sqrt{\frac{p \times (1 - p)}{n}}$$

де *p* – частка, *n* – кількість пацієнтів, які бралися за 100% при обчисленні цієї частки. Визначення вищеперерахованих показників наводиться в табл. 5.

Вихідні дані були розділені за допомогою випадкового вибору з використанням генератора випадкових чисел на навчальну та перевіряльну матриці. В навчальну матрицю було включено 140 пацієнтів чоловічої статі, а до перевіряльної – було включено 30 пацієнтів чоловічої статі.

З використанням даних навчальної матриці було здійснено побудову рівняння логістичної регресії, а за допомогою перевіряльної матриці – його перевірка на даних, на яких це рівняння не будувалося.

Логістична регресія постулюється наступним чином:

$$\text{logit}(p) = \ln \frac{p}{1 - p}$$

де *p* – ймовірність того, що пацієнт буде віднесений до певної групи.

$$\text{Logit}(P) = a + b_1 x_1 + b_2 x_2 + \dots + b_k x_k$$

де *x_i* – *i*-та незалежна змінна (*i* = 1, 2, 3... *k*);

Logit(P) – передбачене значення *logit(P)*; *a* – константа;

b₁, b₂, ..., b_k – оцінки коефіцієнтів логістичної регресії.

Табл. 7.

Model Summary			
Step	-2 Log likelihood (відношення правдоподібності)	Cox & Snell R Square (інформативність)	Nagelkerke R Square (інформативність)
1	164,68	0,084	0,133

Табл. 8.

Класифікаційна таблиця				
Ті, що спостерігалися в дослідженні		Передбачені за моделлю		Відсоток правильних
		Настання події протягом 36 міс		
		Живий	Помер	
Настання події протягом 36 міс	Живий	4	16	20,00%
	Помер	11	109	90,83%
Загальний відсоток				80,71%
Порогове значення 0,500				

Табл. 9.

Класифікаційна таблиця				
Ті, що спостерігалися в дослідженні		Передбачені за моделлю		Відсоток правильних
		Настання події протягом 36 міс		
		Живий	Помер	
Настання події протягом 36 міс	Живий	2	3	40,00%
	Помер	3	22	88,00%
Загальний відсоток				80,00%
Порогове значення 0,500				

Табл. 10. Розрахунок відносного ризику смерті для пацієнта А.

Показник	Назва в рівнянні	b	Вихідне значення	Кодоване значення	Результат $\beta_i x_i$
Товщина стінки ПШ	Стінка ПШ > 0,6 см	-0,54	0,7	1	-0,53719
УО	УО > 64 мл	0,69	42	0	0
Калій	К > 4,4 см	-0,57	4,7	1	-0,57114
ІКДО	ІКДО > 118 мл	-0,96	63,68	0	0
Сечова кислота	СК > 597 ммоль/л	-0,48	610	1	-0,47629
Константа	Константа	0,8544			0,854411
Logit(P)					-1,58462
P					0,20

ПШ – правий шлуночок; УО – ударний об'єм; К – калій крові; ІКДО – індекс кінцево діастолічного об'єму; СК – сечова кислота.

Інтерпретація результатів здійснюється за формулою:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-\text{Logit}(P)}}$$

В результаті на навчальній матриці було отримано логістичну модель наведену в табл. 6.

Дане рівняння можна представити у вигляді:

$$\text{Logit}(P) = 0,854411 + 1,855967 \times \text{СК} + 1,206002 \times \text{Стінка ПШ}$$

Отримана модель є інформативною (статистика -2 Log Likelihood дорівнює 164,68) та адекватно описує ризик в залежності від змінних.

Табл. 11. Таблиця кодування категоріальних змінних для жінок зі зниженою ФВЛШ.

Позначення змінної	Опис змінної	Рівні змінної (категорії)	Частота	(1)
ФВ ЛШ 30%	Фракція викиду	1= 30 и более	56	1
		2= менее 30	37	0
СК 262 ммоль/л	Сечова кислота	0 = <262,5 ммоль/л	6	1
		1= 234 ммоль/л і більше	60	0
Глюкоза 6,7 ммоль/л	Глюкоза	0 =<= 6,7 ммоль/л	45	1
		1= понад 6,7 ммоль/л	21	0
Стінка ПШ 0,7 см	Стінка ПШ	0 =<= 0,7 см	61	1
		1= понад 0,7 см	5	0
Креатинин 130 ммоль/л	Креатинін	0 =<= 130 мкмоль/л	4	1
		1= понад 130 мкмоль/л	62	0
ІМТ 29 кг/м ²	Індекс маси тіла	0 =<= 29 кг/м ²	19	1
		1= понад 29 кг/м ²	47	0
ШКФ 46 мл/хв./1,73 м ²	Швидкість клубочкової фільтрації	0 =<= 46 л/хв/1,73 м ²	17	1
		1= понад 46 л/хв/1,73 м ²	49	0

ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; СК – сечова кислота; ПШ – правий шлуночок; ІМТ – індекс маси тіла; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

Табл. 12. Змінні, що увійшли в рівняння регресії для жінок, та відповідні коефіцієнти.

Пояснювальні змінні у рівнянні регресії	Коефіцієнт В	Стандартна помилка	Статистика Вальда	Ступені свободи	р-значення	Exp(B)	95,0% ДІ для Exp(B)	
							Нижня	Верхня
ФВ 30%	-0,685	0,246	7,742	1	0,005	0,504	0,311	0,817
СК 262 ммоль/л	-1,362	0,733	3,452	1	0,063	0,256	0,061	1,078
Креатинин 130 ммоль/л	-1,930	1,023	3,560	1	0,059	0,145	0,020	1,078
ІМТ 29 кг/м ²	-0,727	0,348	4,359	1	0,037	0,483	0,244	0,956
ШКФ 46 мл/хв./1,73 м ²	-0,732	0,354	4,270	1	0,039	0,481	0,240	0,963

ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; СК – сечова кислота; ІМТ – індекс маси тіла; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

Результати аналізу якості отриманої моделі наведено у табл. 7. Результати оцінки якості передбачення подій за моделлю на навчальній матриці наведено у табл. 8.

Результати оцінки передбачення подій з використанням перевіряльної матриці наведено у наступній класифікаційній табл. 9.

Приклад розрахунку відносного ризику померти для конкретного пацієнта чоловічої статі зі зниженою ФВ ЛШ. Розрахунок наведено в табл. 10.

Таким чином відносний ризик настання критичної події (смерті) для даного пацієнта протягом 36 місяців становить 0,20 (20%).

Даний пацієнт на момент спостереження 36 місяців живий.

Таким же чином була сформована модель прогнозування летального кінця для жінок зі зниженою ФВ ЛШ.

Рівняння для жінок має вигляд:

$$\frac{h(t, X)}{h_0(t)} = e^{-1,362 \times СК - 1,930 \times Креатинин - 0,727 \times ІМТ - 0,732 \times ШКФ}$$

Кодування категоріальних коваріат для жінок наведено у табл. 11.

Перелік усіх пояснювальних змінних для жінок наведено у табл. 12.

Загальні характеристики рівняння регресії та їх зміна на кожному кроці наведено у табл. 13.

Отримана модель є інформативною (статистика -2 Log Likelihood дорівнює 361,184) та адекватно описує відносний ризик в залежності від змінних.

Вихідні дані були розділені за допомогою випадкового вибору з використанням генератора випадкових чисел на навчальну та перевіряльну матриці. В навчальну матрицю було включено 66 пацієнок, а до перевіряльної було включено 28 пацієнок.

З використанням даних навчальної матриці було здійснено побудову рівняння логістичної регресії, а за допомогою перевіряльної матриці – його перевірка на даних, на який це рівняння не будувалося.

В результаті на навчальній матриці було отримано наступну логістичну модель для жінок надану в табл. 14.

Дане рівняння можна представити у вигляді:

$$\text{Logit}(P) = 4,583 - 4,134 \times СК - 5,288 \times Креатинин - 2,883 \times ІМТ - 2,766 \times ШКФ$$

Табл. 13. Зведена таблиця покрокової перевірки моделі.

Крок	Статистика -2 Log Likelihood	Загальне значення			Зміни в порівнянні с попереднім кроком		
		Хі-квадрат	Ступені свободи	P-значення	Хі-квадрат	Ступені свободи	p-значення
1	358,664	19,788	7	0,006	22,701	7	0,002
2	359,191	19,423	6	0,004	0,528	1	0,468
3	359,992	19,052	5	0,002	0,800	1	0,371
4	361,184	17,631	4	0,001	1,192	1	0,275

Табл. 14. Логістична модель прогнозування ризику смерті для жінок зі зниженою ФВ ЛШ.

Предиктори	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
СК 262 ммоль/л	-4,134	1,466	7,955	1	0,005	0,016	0,001	0,283
Креатинин 130 ммоль/л	-5,288	1,655	10,207	1	0,001	0,005	0,000	0,130
ІМТ 29 кг/м ²	-2,883	1,010	8,152	1	0,004	0,056	0,008	0,405
ШКФ 46 мл/хв./1,73м ²	-2,766	1,057	6,843	1	0,009	0,063	0,008	0,500
Константа	4,583	1,130	16,450	1	0,000	97,816		

СК – сечова кислота; ІМТ – індекс маси тіла; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

Табл. 15.

Model Summary			
Step	-2 Log likelihood (відношення правдоподібності)	Cox & Snell R Square (інформативність)	Nagelkerke R Square (інформативність)
1	37,51	0,372	0,577

Табл. 16.

Класифікаційна таблиця				
Ті, що спостерігалися в дослідженні		Передбачені за моделлю		Відсоток правильних
		Настання події протягом 36 міс		
		Живий	Помер	
Настання події протягом 6 міс	Живий	10	4	71,43
	Помер	2	50	96,15
Загальний відсоток				90,91
Порогове значення 0,500				

Табл. 17.

Класифікаційна таблиця				
Ті, що спостерігалися в дослідженні		Передбачені за моделлю		Відсоток правильних
		Настання події протягом 36 міс		
		Живий	Помер	
Настання події протягом 36 міс	Живий	5	1	83,33
	Помер	1	21	95,45
Загальний відсоток				92,86
Порогове значення 0,500				

Табл. 18. Оцінка чутливості, специфічності та точності для отриманих за допомогою математичної моделі для жінок результатів.

Параметр, за яким виконано тестування	Результати тестування	Тест «золотого стандарту»		Всього	Чутливість, %		Специфічність, %		Точність, %	
		Подія настала	Подія не настала		Se, %	sp, %	Sp, %	sp, %	Ac, %	sp, %
Настання події	Позитивні	50	4	54	96,15%	2,67%	71,43%	12,07%	90,91%	3,54%
	Негативні	2	10	12						
	Всього	52	14	66						

Табл. 19. Приклад розрахунку відносного ризику для пацієнтки В.

Показник	Назва в рівнянні	b	Вихідне значення	Кодоване значення	Результат β_{x_i}
Сечова кислота	СК > 262 ммоль/л	-4,134	332	1	-4,134
Креатинин	Креатинин > 130 ммоль/л	-5,288	104	1	-5,288
ІМТ	ІМТ < 29 кг/м ²	-2,883	45,61	0	-2,883
ШКФ	ШКФ < 46 мл/хв./1,73 м ²	-2,766	51	1	-2,766
Константа	Константа	4,583			4,583
Logit(P)					-10,488
P					0,000028
Граничне значення 0,5					

Результати аналізу якості отриманої моделі наведено у табл. 15.

Результати оцінки якості передбачення подій за моделлю на навчальній матриці наведено у табл. 16.

Результати оцінки передбачення подій з використанням перевіральної матриці наведено у наступній класифікаційній табл. 17.

В якості тесту «золотого стандарту» використані раніше отримані за допомогою інших методів дані. Визначення показників, таких, як чутливість, специфічність та точність наводиться в табл. 18.

Приклад розрахунку відносного ризику померти для конкретного пацієнта жінки наведено у табл. 19.

Таким чином ймовірність померти протягом 36 шести місяців спостереження для даної пацієнтки склала 0,000028 (0,0028%).

Пацієнтка В на час нагляду 36 місяців жива.

Висновок

Отримані результати відкривають перспективи оптимізації лікувально-діагностичних заходів у хворих із серцевою недостатністю в залежності від статі. Індивідуальне прогнозування перебігу СН може бути використано для своєчасного формування відповідних груп та їх активного диспансерного спостереження.

Дослідження проводилося з дотриманням національних норм біоетики та положень Гельсінської декларації (у редакції 2013 р.). Автори статті – Л. Г. Воронков, О. Л. Філатова, П. Н. Бабич, А. В. Ляшенко, Н. А. Ткач, Л. П. Паращенко – підтверджують, що у них відсутній конфлікт інтересів.

Література

- James K. Kirklin, MD, a David C. Naftel, PhD, a Robert L. Kormos. Fifth INTERMACS annual report: Risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2013, iss. 5, pp. 141–156.
- Khalid A., Bhatti S. K., Al-Amoodi M. Clinical factors associated with left ventricular ejection fraction disparity in patients with left ventricular dysfunction undergoing multimodality imaging. *Missouri Medicine*, 2012, vol. 109, iss. 6, pp. 489–492.
- Maggioni A. P., Dahlstrom U., Filippatos G., Chioncel O. EUR Observational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur. J. Heart Fail.*, 2013, vol. 15, pp. 56–112.
- Mozaffarian E. J., Benjamin A. S. Go heart disease and stroke statistics-2016 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 2016, vol. 133, № 4, pp. 38–360.
- O'Connor C. M., Abraham W. T., Albert N. M. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Amer. Heart J.*, 2008, vol. 156, iss. 4, pp. 662–673.
- Tarride J. E., Lim M., Des Meules M. A review of the cost of cardiovascular disease. *Canad. J. Cardiology*, 2009, vol. 25, iss. 6, pp. 195–202.
- Беленков Ю. Н. Дисфункция левого желудочка у больных ИБС: современные методы диагностики, медикаментозной и немедикаментозной коррекции. *Российский медицинский журнал*, 2000, № 17, сс. 685–693.
- Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. Как мы диагностируем и лечим сердечную недостаточность в реальной клинической практике в начале 21 века. *Consilium medicum*, 2001, № 2, сс. 65–72.

9. Біловол А. Н., Бобронникова Л. П., Льченко І. А. Патогенетичні аспекти розвитку хронічної серцевої недостатності в залежності від статі та віку. *Укр. терапевт. Журн.*, 2014, № 3, сс. 9–13.
10. Быков И. В., Иткин Г. П. Принципы построения математической модели для исследования взаимодействия насосов непрерывного потока и сердечнососудистой системы. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013, № 3, сс. 64–69.
11. Воронков Л. Г. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз даних популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS. *Серцева недостатність*. 2012, № 1, сс. 8–13.
12. Кендолл М. Дж., Стьюарт А. Многомерный статистический анализ и временные ряды. М.: Наука, 1976, 347с.
13. Коваленка В. М., Лутая М. І., Сіренко Ю. М., Сичова О. С. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. К.: *Моріон*, 2016, 192 с.
14. Коваленко В. Н., Лутай М. І., Воронков Л. Г. Руководство по кардиологии. К.: Морион, 2008, 1424 с.
15. Кошелева Н. А., Ребров А. П. Современные алгоритмы оценки индивидуального риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической сердечной недостаточностью. *Фундаментальные исследования*, 2011, № 11, сс. 312–315.
16. Кузьмин А. Г., Горбунов В. В., Сепп А. В. Клинические и морфологические маркёры неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности. *Дальневосточный мед. журн.*, 2014, № 2, сс. 6–9.
17. Кульбах С. Теория информации и статистика. М. Наука, 1967, 326 с.
18. Островский Ю. П. Сердечная недостаточность. Минск: Белорусская наука, 2016, 503 с.
19. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. К.: Гэотар-Мед, 2003, 143 с.
20. Реброва О. Ю. Статистичний аналіз медичних даних. Застосування пакету прикладних програм Statistica. М.: Медіф Сфера, 2002, 305с.
21. Сергиенко В. И., Бондарева И. Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: Гэотар Медицина, 2000, 256 с.

Прогнозирование выживания мужчин и женщин с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка в течении трех лет

Л. Г. Воронков, Е. Л. Филатова, П. Н. Бабич, А. В. Ляшенко, Н. А. Ткач, Л. П. Парашенюк
Государственное Учреждение «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. М. Д. Стражеска», Киев

Резюме

Цель работы. На основе определенных нами предикторов выживаемости мужчин и женщин с хронической сердечной недостаточностью со сниженной ФВ ЛЖ, разработать математическую модель индивидуального прогнозирования смертности в указанной когорте пациентов.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 356 пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ < 40%, которым проводились обследования согласно с рекомендациями Европейского общества кардиологов и, соответствующими им, рекомендациями Ассоциации кардиологов Украины.

Оценка влияния клиничко-демографических и др. параметров, на выживаемость пациентов (отдельно женщин и мужчин), была выполнена при помощи регрессионного анализа Кокса с использованием программы SPSS 13.0.

Структура уравнения регрессии формировалась при помощи последовательного введения переменных (ковариат) и их взаимодействия. В качестве метода последовательного введения переменных был использован метод «Forward Stepwise (Conditional LR)» («Последовательное введение с использованием условного отношения правдоподобности»).

Результаты. Полученная модель прогнозирования выживаемости мужчин с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ является информативной (статистика -2 Log Likelihood равна 851,94) и адекватно описывает риск в зависимости от переменных. В уравнение регрессии вошли следующие переменные с соответствующими им коэффициентами: ФВ ЛЖ < 30%, толщина стенки ЛЖ > 0,6 см, УО ЛЖ < 64 мл, уровень калия крови > 4,4 ммоль/л, ИКДО > 118 мл, уровень мочевой кислоты > 597 ммоль/л.

Для мужчин модель характеризуется следующими показателями: чувствительность 87%, специфичность 73%, точность 86%.

Полученная модель прогнозирования выживаемости женщин с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ является информативной (статистика -2 Log Likelihood равна 361,184) и адекватно описывает риск в зависимости от переменных. В уравнение регрессии вошли следующие переменные с соответствующими им коэффициентами: ФВ ЛЖ < 30%, уровень мочевой кислоты > 262 ммоль/л, уровень креатинина крови > 130 ммоль/л, ИМТ < 29 кг/м², СКФ < 46 мл/м.²/1,73м². Для женщин модель характеризуется следующими показателями: чувствительность 96%, специфичность 71%, точность 91%.

Вывод. Полученные результаты открывают перспективы оптимизации лечебно-диагностических мероприятий у больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ в зависимости от гендерной принадлежности. Индивидуальное прогнозирование течения СН может быть использовано для своевременного формирования соответствующих групп и их активного диспансерного наблюдения.

Ключевые слова: сердечная недостаточность; выживаемость; предикторы; пол; математическая модель.

Prediction of survival in men and women with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction for three years

L. H. Voronkov, O. L. Filatova, P. N. Babych, A. V. Lyashenko, N. A. Tkach, L. P. Parashenuk

National Scientific Center «M. D. Strazhesko of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

e-mail: kingfisher@ukr.net

Abstract

Aim. To make a mathematical model of individual forecasting mortality in men and women with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction on the basis of the invented survival predictors in this cohorts of patients.

Materials and methods. 356 patients with ischemic CHF (NYHA II-IV) and LVEF < 40% were examined.

The assessment of the influence of clinical and demographic and other parameters on the survival of patients (men and women separately) was performed by F Mantel-Cox test and SPSS 13.0.

The structure of the regression equation was formed using the algorithm of sequential stepwise input of explanatory variables (covariates) and their interactions. As a method of step-by-step input, the method «Forward Stepwise (Conditional LR)» was used («Gradual inference using conditional believability»).

Research results. The obtained model for predicting survival of men with CHF and reduced LVEF is informative (statistics -2 Log Likelihood is equal 851.94) and adequately describes the risk depending on the variables. The regression equation includes the following changes, and their respective coefficients: LVEF < 30%, RV thickness > 0,6 cm, SV < 64 ml, level of serum potassium > 4,4 mmol/l, index EDV > 118 ml, level of uric acid > 597 mmol/l. For men, the model is characterized by the following indicators: sensitivity 87%, specificity 73%, accuracy 86%.

The obtained model of prediction of survival of women with CHF with reduced LVEF is informative (statistics -2 Log Likelihood is equal 361.184) and adequately describes the risk depending on the variables. The regression equation includes the following changes, and their respective coefficients: EF < 30%, level of uric acid > 262 mmol/l, level of serum creatinine > 130 mmol/l, BMI < 29 kg/m², eGFR < 46 ml/minute/1,73 m². For women, the model is characterized by the following indicators: sensitivity 96%, specificity 71%, accuracy 91%.

Conclusion. The obtained results open the perspectives of optimization of medical-diagnostic measures in patients with heart failure, depending on sex. Individual prognosis of CHF can be used for timely formation of the corresponding groups and their active ambulatory care.

Key words: Heart failure; Survival; Predictors; Gender; Mathematical model.

©2017 Institute Medical Informatics and Telemedicine Ltd, ©2017 Ukrainian Association of Computer Medicine, ©2017 Kharkiv medical Academy of Postgraduate Education. Published by Institute of Medical Informatics and Telemedicine Ltd. All rights reserved.

ISSN 1812-7231 *Klin.inform.telemed.* Volume 12, Issue 13, 2017, Pages 42–52

http://kit-journal.com.ua/en/index_en.html

References (21)

Reference

1. James K., Kirklin M.D., David C., Naftel Ph.D., Robert L. Fifth INTERMACS annual report: Risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2013, iss. 5, pp. 141–156.
2. Khalid A., Bhatti S. K., Al-Amoodi M. Clinical factors associated with left ventricular ejection fraction disparity in patients with left ventricular dysfunction undergoing multimodality imaging. *Missouri Medicine*, 2012, vol. 109, iss. 6, pp. 489–492.
3. Maggioni A. P., Dahlstrom U., Filippatos G., Chioncel O. EUR Observational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur. J. Heart Fail.*, 2013, vol. 15, pp. 56–112.
4. Mozaffarian E. J., Benjamin A. S. Go heart disease and stroke Association-2016 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 2016, vol. 133, iss. 4, pp. 38–360.
5. O'Connor C. M., Abraham W. T., Albert N. M. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Amer. Heart J.*, 2008, vol. 156, iss. 4, pp. 662–673.
6. Tarride J. E., Lim M., Des Meules M. A review of the cost of cardiovascular disease. *Canad. J. Cardiology*, 2009, vol. 25, iss. 6, pp. 195–202.
7. Belenkov U. N. Left ventricular dysfunction in patients with IHD: modern diagnostic methods, drug and non-pharmacologic correction. *Rosiiskii medicinskii jyrnal* [Russian Medical Journal], 2000, iss. 17, pp. 685–693. (In Rus.).
8. Belenkov U. N., Mareev V. U. How we diagnose and treat heart failure in real clinical practice in the early 21st century. *Consilium medicum*, 2001, iss.2, pp. 65–72. (In Rus.).
9. Bikov I. V., Itkin G. P. Principles for constructing a mathematical model for investigating the interaction of continuous flow pumps and the cardiovascular system. *Vestnik transplantologii i iskystvvennih organov* [Bulletin of Transplantology and Artificial Organs], 2013, vol. 15, iss. 3, pp. 64–69. (In Rus.).
10. Bilovol A. N., Bobronnikova L. P., Ilchenko I. A. Pathogenetic aspects of the development of chronic heart failure, depending on gender and age. *Ykr. Terapevt. Jyrn.* [Ukr therapist. J.], 2014, iss. 3, pp. 9–13. (In Ukr.).
11. Voronkov L. G. A patient with CHF in Ukraine: an analysis of the data of the population of patients examined in the

- framework of the first national study UNIVERS. *Serceva nedostatnist*. [Heart failure], 2012, iss. 1, pp. 8–132. (In Ukr.).
12. Kendall M. Dj., Stuart A. *Mnogomernyj statisticheskiy analiz i vremennye rjady*. [Multivariate statistical analysis and time series]. M., Nauka Publ., 1976, 347 p. (In Rus.).
 13. Kovalenka V. M., Lutaya M. I., Sirenka Yu. M., Sychova O. S. *Sercevo-sudynni zavoryuvannya. Klasyfikaciya, standarty diahnozyky ta likuvannya* [Cardiovascular disease. Classification, standards of diagnosis and treatment.] Kyiv, Morion Publ., 2016, 192 p. (In Ukr.).
 14. Kovalenko V. N., Lutay M. Y., Voronkov L. H. *Rukovodstvo po kardiologii* [Guide to Cardiology]. Kyiv, Morion Publ., 2008, 1424 p. (In Ukr.).
 15. Kosheleva N. A., Rebrov A. P. Modern algorithms for assessing the individual risk of developing cardiovascular complications in patients with chronic heart failure. *Fyndamentalnie issledovaniya* [Fundamental research], 2011, vol. 11, iss. 2, pp. 312–315.
 16. Kyzmin A. G., Gorbunov V. V., Sepp A. V. Clinical and morphological markers of unfavorable course of chronic heart failure. *Dalnevostochnii medicinskii Jyurnal* [Far Eastern Medical Journal], 2014, iss. 2, pp. 6–9. (In Rus.).
 17. Kylbah S. *Teorija informacii i statistika*. [Information Theory and Statistics]. Moscow, Nauka Publ., 1967, 326 p. (In Rus.).
 18. Ostrovskii U. P. *Serdechnaja nedostatochnost'* [Heart failure]. Minsk: Beleryskaya navyka Publ., 2016, 503 p. (In Rus.).
 19. Petri A., Sebin K. *Nagljadnaja statistika v medicine* [Visual statistics in medicine]. Kyiv, Geotar-Med Publ, 2003, 143 p. (In Rus.).
 20. Rebrova O. U. *Statystychnyj analiz medychnyx danyx. Zastosuvannya paketu prykladnyx prohram Statistica* [Statistical analysis of medical data. Application of Statistica application package]. Moscow, Medif Sphere Publ., 2002, 305 p. (In Rus.).
 21. Sergienko V. I., Bondareva I. B. *Matematicheskaja statistika v klinicheskix issledovanijah* [Mathematical statistics in clinical trials]. Kyiv Geotar-Med. Publ., 2000, 256 p. (In Rus.).

Листування

м.н.с. **О. Л. Філатова**

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска»

вул. Народного Ополчення, Київ, 503151, Україна

тел.: +380 (97) 252 97 99

ел. пошта: kingfisher@ukr.net