

Мохнач В.О.,
Віничук С.М.

КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ПРОГНОЗУВАННЯ РАННІХ ВІТАЛЬНИХ НАСЛІДКІВ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м.Київ)

Резюме. У проведеному дослідженні визначені найвагоміші предиктори наслідків ішемічного інсульту та розроблена математична модель для короткострокового вітального прогнозу. Статистичний аналіз продемонстрував, що ранній вітальний прогноз гострого ішемічного інсульту визначає не один окремий фактор, а їх поєднання.

Ключові слова: ішемічний інсульт, прогнозування наслідків, прогностична модель.

Відомо, що вибір стратегії лікування, частота моніторингу, проведення профілактичних заходів у хворих з гострим ішемічним інсультом визначається тяжкістю стану пацієнта та передбачуваними наслідками захворювання. Водночас значно покращити якість невідкладної допомоги, підвищити її медичну та функціональну ефективність, зменшити економічні витрати на лікування можуть допомогти дані про вітальний прогноз ішемічного інсульту [2].

За визначенням ВООЗ, прогноз — це передбачення перебігу хвороби, який виражається ймовірністю виникнення в подальшому тих чи інших ускладнень, наслідків захворювання [9]. Одним з перших у 1984 році прогнозувати наслідки ішемічного інсульту з використанням математичних підходів запропонував Allen С.М.. На підставі оцінки клініко-неврологічних даних автор розробив прогностичну модель, яка дозволяє ідентифікувати хворих з високим ризиком летальних наслідків [8].

У подальшому для отримання достовірніших об'єктивних розрахунків почали використовувати уніфікований підхід для оцінки неврологічного дефіциту за допомогою неврологічних шкал [10, 16]. Широке впровадження нейровізуалізаційних методів для діагностики мозкового інсульту дало підстави клініцистам у якості предиктора наслідків ішемічного інсульту використовувати дані про розмір інфарктного вогнища, який тісно корелює з ризиком виникнення фатального набряку головного мозку [14]. Проте, окремі часові та організаційні обмеження в проведенні СКТ чи МРТ головного мозку не дозволяють завжди використовувати результати

методів нейровізуалізації для діагностики та прогнозування наслідків інсульту [11, 17].

Ішемічний інсульт розглядається в теперішній час як динамічний процес з можливим поглибленням неврологічного дефіциту та виникненням соматичних ускладнень, котрі проявляються ознаками синдрому поліорганної недостатності [1, 6]. Саме тому важливим для оцінки вітального прогнозу вважають зрушення фізіологічних констант організму та наявність у пацієнта хронічних соматичних захворювань. Для оцінки таких параметрів у неврологічних хворих, що перебувають в палаті інтенсивної терапії, було запропоновано використовувати модифіковану шкалу APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation — оцінка гострих фізіологічних показників та хронічних захворювань) [18].

У публікаціях останніх років основна увага приділяється саме комплексному вивченню предикторів, які дозволяють визначити перебіг та наслідки ішемічного інсульту [12, 14, 19]. Однак, не дивлячись на значну кількість розроблених моделей, існують певні обмеження в їх практичному застосуванні. Зокрема, в окремі моделі включені предиктори, які не формалізовані в балах за допомогою загальноприйнятих шкал, що значною мірою зменшує її прогностичну цінність, в інших — прогноз стосується лише окремого судинного басейну, або ж певного підтипу ішемічного інсульту [4, 7, 8, 14].

Недоліком розроблених прогностичних моделей є їхня нерепрезентативність, пов'язана з тим, що наукові дослідження проводилися на базі спеціалізованих університетських клінік, до яких зазвичай госпіталізують

жворих з тяжким інсультом, що мають вищий ризик смерті від цереброваскулярної патології [13].

Таким чином, створення прогностичних моделей для оцінки наслідків ішемічного інсульту залишається актуальною, особливо з огляду на можливість використання сучасних математично-статистичних методів обробки отриманої інформації та сучасних неврологічних шкал.

Метою дослідження було визначення найважливіших предикторів наслідків ішемічного інсульту та розробка математичної моделі для короткострокового вітального прогнозу.

Матеріал і методи

До дослідження були залучені 287 хворих – 135 (47%) чоловіків та 152 (53%) жінок – з гострим ішемічним інсультом віком від 41 до 82 років (середній вік – $65,2 \pm 8,9$ року). Залежно від наслідків ішемічного інсульту, які оцінювалися через 21 добу від початку захворювання, хворі були розподілені на дві групи: першу – склали 147 (51,2%) пацієнтів зі сприятливими наслідками інсульту, до другої групи віднесли 140 (48,8%) обстежених з фатальними наслідками.

Діагноз ішемічного інсульту встановлювали на підставі клініко-неврологічних та нейровізуалізаційних даних. Локалізацію вогнища ураження, його характер та розмір визначали за допомогою СКТ або МРТ головного мозку, у фатальних випадках – даними автопсії. Тяжкість неврологічного дефіциту оцінювали при госпіталізації та на 21-й день захворювання за допомогою шкали NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale, США) [15]. Для оцінки ступеню пригнічення свідомості використовували шкалу ком Глазго. Стеноз екстракраніального відділу внутрішньої сонної артерії визначали за допомогою УЗДГ дослідження. Наслідки захворювання розцінювалися, як несприятливі у разі фатального кінця впродовж госпітального (перші 3 тижні) спостереження, а сприятливі – за умови виписки пацієнта з відділення.

Усі хворі перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні цереброваскулярної патології Олександрівської клінічної лікарні м. Києва, які були госпіталізовані в клініку в перші 24 год. від початку захворювання.

Інформація, яка була одержана впродовж спостереження за хворим була занесена в базу даних та проаналізована з використанням сучасної статистичної програми SPSS 13.0. База даних містила інформацію про демографічні характеристики хворих, дані неврологічного

статусу, функціональні наслідки, загальний аналіз крові, біохімічні показники крові, коагулограми, нейровізуалізаційні дані, результати УЗДГ та ТКДГ-дослідження.

Для аналізу була відібрана інформація про 34 ймовірні предиктори, які на нашу думку могли визначати вітальний прогноз. За допомогою кореляційного аналізу Пірсона або Спірмена визначали взаємозв'язок між предикторами та наслідками інсульту. Зв'язок вважався значним за умови – $r > 0,7$, помірним – $0,7 > r > 0,3$; слабким – $r < 0,3$. Напрямок зв'язку (прямий чи зворотній) визначали за знаком, що стоїть попереду коефіцієнтом кореляції. Відмінності між величинами, що порівнювалися вважалися статистично значимими, якщо $p < 0,05$.

Для розробки прогностичної моделі був використаний метод бінарної логістичної регресії, який дозволяє розрахувати аналітичний показник, що адекватно відображає зв'язок між залежною перемінною та великою кількістю незалежних величин і дає відповідь на запитання: помре хворий чи виживе? В якості залежної перемінної, яка демонструє наслідки захворювання, виступила дихотомічна величина, яка має лише два значення: 0 або 1. Показник «0» – свідчить про сприятливі наслідки захворювання, тоді як «1» – вказує на можливий фатальний наслідок мозкової катастрофи. До того ж, цей метод дозволяє використовувати в якості предикторів категоріальні (номінативні) перемінні.

Рівняння бінарної логістичної регресії має наступний вигляд:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

де P – значення кінцевої точки (від 0 до 1);

$e \approx 2,718$;

y – величина отримана в рівнянні множинної регресії, яке має такий вигляд ($y = a + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n$);

де x – незалежний предиктор;

a – певна константа;

β – коефіцієнти регресії;

У разі прогнозування за даною формулою, ймовірність летального виходу оцінюється як низька, якщо величина $p < 0,5$; висока – якщо у разі $p > 0,5$.

Достовірність розробленої моделі перевірялася шляхом побудови, так званої ROC-кривої (Receiver Operator Characteristic – функціональні характеристики приймача), яка графічно демонструє залежність кількості

вірно класифікованих позитивних прикладів від кількості неправильно класифікованих негативних прикладів. Для ідеального класифікатора графік ROC-кривої проходить через верхній лівий кут, де частка істинно позитивних випадків складає 100% або 1,0, а частка помилково позитивних прикладів рівняється нулю. Тому чим ближче крива до верхнього лівого кута, тим вище прогностична здатність моделі. Чим краща методика, тим вище графік, тому якість методики в цілому можна охарактеризувати долею площі SAUC (Area Under Curve – площа під кривою) під ROC-кривою [3].

Результати та їх обговорення

За допомогою кореляційного аналізу з 34 предикторів вітальних наслідків інсульту визначили найвагоміші в першу добу захворювання, як потенційні предиктори раннього вітального прогнозу. Для подальшого аналізу відібрали лише 11 предикторів, які мали сильний ($r > 0,7$) або помірний ($0,7 > r > 0,3$) статистично значимий ($p < 0,05$) кореляційний зв'язок з кінцевою точкою (табл. 1).

Однак, існуюча ймовірність тісного зв'язку незалежних перемінних величин між собою могла призвести до помилкових статистичних результатів. Це обумовлено тим, що включення всіх взаємозв'язаних предикторів у створювану модель могла порушити найсуворіше правило статистики, яке не дозволяє в одне рівняння одночасно включати залежні та тісно взаємозв'язані між собою перемінні, кореляція між якими близька до

1 [5]. З цією метою була проведена попарна кореляція між кожним із потенційних предикторів, які були попередньо відібрані для подальшого аналізу.

Згідно існуючих статистичних правил у випадку, коли коефіцієнт кореляції між двома перемінними перевищував значення 0,5, лише один із них (що має вищий коефіцієнт кореляції) включався в розроблювану модель. У разі недотримання цього правила результати дослідження мали б невелику цінність.

Нами була виявлена тісна кореляція між початковою тяжкістю захворювання, що значалася в балах за шкалою NIHSS і ступенем пригнічення свідомості за шкалою ком Глазго ($r = -0,67$), вихідним неврологічним дефіцитом та розміром осередку ішемії ($r = 0,63$). Крім того, існує тісна залежність ($r = 0,55$) між ступенем стенозу ВСА в екстракраніального відділу, що зумовлює дефіцит мозкової перфузії та початковою тяжкістю неврологічного дефіциту.

Із наведених чотирьох предикторів, які мали тісні кореляційні взаємозв'язки, для подальшого математичного аналізу ми відібрали один показник, що мав найвищий коефіцієнт кореляції ($r = 0,75$) – вихідний рівень неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS.

Безпосередня розробка логістичної моделі полягала в послідовному включенні предикторів у нисхідному порядку - від параметрів з вищим співвідношенням відносного ризику до менших параметрів.

ТАБЛИЦЯ 1

ПОКАЗНИКИ ПРОГНОСТИЧНОЇ МОДЕЛІ НАСЛІДКІВ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ, ВІДІБРАНІ В ПЕРШУ ДОБУ ЗАХВОРЮВАННЯ

Показник (x)	Коефіцієнт кореляції, r	Рівень значимості, p
Вік хворого, роки	0,45	0,000
Стан свідомості (у балах за шкалою ком Глазго)	-0,62	0,000
Неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS (у балах)	0,75	0,000
Об'єм осередку ішемії, (см. куб.)	0,54	0,000
Стеноз ВСА, у %	0,57	0,000
Кількість лейкоцитів у крові, Г/л	0,44	0,000
ШОЕ, мм/год	0,31	0,000
Рівень фібриногену, г/л	0,37	0,000
β-нафтоловий тест (позитивний (1)/негативний (0))	0,41	0,000
Рівень глюкози, ммоль/л	0,33	0,000
Рівень креатиніну, мкмоль/л	0,35	0,000

У цілому в рівняння бінарної логістичної регресії було включено шість факторів: вік, неврологічний дефіцит в першу добу інсульту в балах за шкалою NIHSS, кількість лейкоцитів, рівень глюкози, креатиніну, а також категоріальний показник, що демонстрував позитивний (1) чи негативний (0) результат β-нафтолового тесту, які були отримані в перший день захворювання (табл. 2).

З рештою, рівняння логістичної регресії мала такий вигляд:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}, \text{ де}$$

P – прогнозований показник (від 0 до 1);
e ≈ 2,718;

y = -19,561 + 0,072·вік + 0,611·NIHSS + 0,239·лейкоцити - 1,516·β-нафтоловий тест + 0,204·глюкоза + 0,033·креатинін.

Наведені дані в таблиці 3 свідчать, що чутливість розробленої моделі складає 92,5%, специфічність 90,0%.

Безпомилковість прогнозування вітальних наслідків впродовж одного місяця після

розвитку ішемічного інсульту у всіх обстежених хворих склала 91,3%, що свідчить про високу достовірність прогнозування ранньої смертності на основі відібраних предикторів.

Після створення відповідної прогностичної моделі нами була проведена перевірка її достовірності. Побудована “характеристична крива” (ROC-крива) представлена на рис. 1.

Згідно наших розрахунків, величина площі під ROC-кривою (SAUC) склала – 0,975 (97,5%), що свідчить про високу прогностичну значимість розробленої моделі. Вона була застосована для прогнозування вітального прогнозу у хворих, що лікувалися у відділенні цереброваскулярної патології Олександрівської клінічної лікарні м. Києва. За допомогою запропонованої моделі вітального прогнозу можна достовірно оцінювати наслідки інсульту.

Висновки

Математичні розрахунки і статистичний аналіз продемонстрували, що ранній вітальний прогноз гострого ішемічного інсульту визначає не один окремий фактор, а їх поєд-

ТАБЛИЦЯ 2

ПОКАЗНИКИ, ЯКІ БУЛИ ОЦІНЕНІ В ПЕРШУ ДОБУ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ ТА ВКЛЮЧЕНІ У МАТЕМАТИЧНУ МОДЕЛЬ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ РАНЬОГО ВІТАЛЬНОГО ПРОГНОЗУ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

Показник, (x)	Коефіцієнт регресії, β	Рівень значимості, p
Неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS (у балах)	0,75	0,000
Кількість лейкоцитів у крові, Г/л	0,44	0,000
β-нафтоловий тест (позитивний (1)/негативний (0))	0,41	0,000
Рівень глюкози, ммоль/л	0,33	0,000
Рівень креатиніну, мкмоль/л	0,35	0,000
Вік хворого, роки	0,45	0,000
Константа	-19,561	0,000

ТАБЛИЦЯ 3

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВІТАЛЬНОГО ПРОГНОЗУ (В %) ХВОРИХ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

Фактичний результат	Прогнозований результат	Частка правильних відповідей, (в %)	
		вижили	померли
вижили (n = 147)	136	11	92,5
померли (n = 140)	14	126	90,0
Загальна частка			91,3

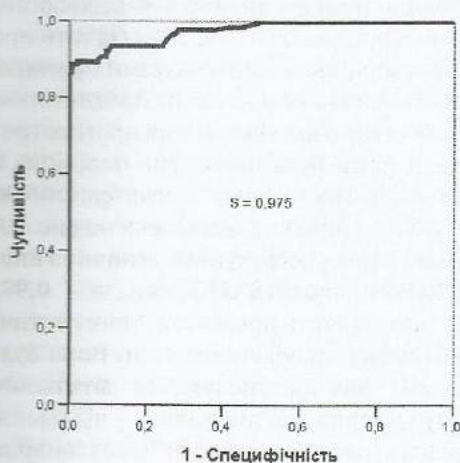


Рис. 1. ROC-крива розробленої моделі вітального прогнозу хворих на ішемічний інсульт

нання, тобто коаліція несприятливих предикторів.

Результати дослідження показали, що такі предиктори вітального прогнозу ішемічного інсульту як розмір осередку ураження, ступінь пригнічення свідомості та об'єм неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS при госпіталізації мають тісний кореляційний взаємозв'язок. Тому в прогностичну модель доцільно включати лише один з наведених прогностичних факторів, а саме той який має найвищий коефіцієнт кореляції - об'єм

неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS ($r = 0,75$).

Аналіз лабораторних параметрів засвідчив, що наслідки ішемічного інсульту визначаються також зрушеннями окремих показників гомеостазу (глюкоза, креатинін, кількість лейкоцитів та β -нафтоловий тест), які обґрунтовано були включені в прогностичну модель.

Отримана на підставі розробленої прогностичної моделі (чутливість якої склалає 92,5%, а специфічність 90,0%) інформація про сприятливий вітальний прогноз для хворого дозволить планувати оптимальний об'єм терапевтичних заходів, розпочинати ранню реабілітацію, скорочувати перебування пацієнта в інсультному блоці та в цілому тривалість його перебування в стаціонарі.

Раннє прогнозування виникнення загрозливих життю станів, надасть можливість визначити контингент хворих для госпіталізації в палату інтенсивної терапії з метою погодинного моніторингу життєво важливих функцій та гомеостатичних показників, дозволить розпочати ранню профілактику неврологічних та екстрацеребральних ускладнень – синдрому поліорганної недостатності, застосувати комплекси лікарських засобів для досягнення сприятливого виходу захворювання.

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ РАННЕГО ВИТАЛЬНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Мохнач В.А., Виничук С.М.

Резюме. В проведенном исследовании определены важные предикторы исходов ишемического инсульта и разработана математическая модель для краткосрочного витального прогноза. Статистический анализ продемонстрировал, что ранний витальный прогноз острого ишемического инсульта определяет сочетание различных факторов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, прогнозирование исходов, прогностическая модель

COMPLEX APPROACH TO THE PREDICTION OF THE EARLY VITAL OUTCOME AMONG THE PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE

Mokhnach V.O., Vynychuk S.M.

Summary: The conducted research allows to determine the most significant predictors of the ischemic stroke outcome and work out the mathematical model for the short-term vital prognosis. Statistical analysis demonstrated that the early vital prognosis of the acute ischemic stroke can only be defined with the help of a set of predictors taken together.

Key words: ischemic stroke, prediction of the outcome, prognostic model

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Віничук С.М., Прокопів М.М. Гострий ішемічний інсульт. – К.; Наукова думка, 2006. – 286 с.
2. Ворлоу Ч.П., Деннис М.С., ван Гейн Ж. и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных – СПб.: Политехника, 1998. – 632 с.
3. Герасимов А.Н. Медицинская статистика // М., МИА. – 2007. – 476 с.
4. Мачерет Є.Л., Сулік Р.В. Прогнозування неврологічного дефіциту в кінці гострого періоду кардіоемболічного підтипу ішемічного інсульту // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – №4. – С.101-105.
5. Наследов А.Д. SPSS 15 профессиональный статистический анализ данных // СПб., «Питер». – 2008. – 412 с.
6. Пирадов М.А., Гулевская Т.С., Пнедовская Е.В., Лебедева Е.В., Рябинкина Ю.В., Моргунов В.А., Чайковская Р.П., Реброва О.Ю. Синдром полиорганной недостаточности при тяжелых формах инсульта (клинико-морфологическое исследование) // Неврологический журнал – 2006. – № 5. – С.9-13.
7. Яворская В.А., Фломин Ю.В. Взаимосвязь клинических, томографических и лабораторных показателей с ранней летальностью при остром ишемическом инсульте // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2004. – №2. – С.186-190.
8. Allen C. M. Predicting the outcome of acute stroke: a prognostic score // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 1984. – Vol. 47, N. 475. – P.80-85.
9. Beaglehole R., Bonita R., Kjellstrom T. Basic epidemiology. – Geneva: WHO, 1993. – 175 pgs
10. Bhalla A., O. Gupta O. Predicting mortality in stroke // Neurol India. – 2002. – Vol. 50. – P.279-281.
11. Hand P., Wardlaw J., Rowat A., Haisma J., Lindley R., Dennis M. Mr brain imaging in patients with acute stroke - feasibility and patient-related difficulties // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2005. – Vol. 76. – P. 1525-1527.
12. Johnston K., Connors A., Wagner D., Knaus W. et al. A predictive risk model for outcomes of ischemic stroke // Stroke. – 2000. – Vol. 31. – P. 448-455.
13. Johnston K., Li J., Lyden P., Hanson S., Feasby T., Adams R., Faught R., Haley E. Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. //Stroke. – 1998. – Vol.29. – P.447-453.
14. Kasner S., Demchuk A., Berrouschot J., Schmutzhard E., Harms L., Verro P., Chalela J., Abbur R., McGrade H., Christou I., Krieger D. Predictors of fatal brain edema in massive hemispheric ischemic stroke //Stroke. – 2001. Vol.32. – P.2117-2123.
15. Odderson I.R. The National Institutes of Health Stroke Scale and its importance in acute stroke management. Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am., - 1999. – Vol. 10(4): 787-800.
16. Sato S., Toyoda K., Uehara T., Toratani N., Yokota C., Moriwaki H. Baseline NIH Stroke Scale Score predicting outcome in anterior and posterior circulation strokes //Neurology. – 2008. – Vol.70. P. 2371-2377.
17. Schramm P., Schellinger P., Klotz E., Kallenberg K., Fiebach J., Kulkens S., Heiland S., Knauth M., Sartor K. Comparison of perfusion ct and cta source images with pwi and dwi in patients with acute stroke < 6 hour //Stroke. - 2004. – Vol. 35. – P. 1562-1568.
18. Su Ying-Ying; Li Xia, Li Si Jie. Predicting hospital mortality using APACHE II scores in neurocritically ill patients: a prospective study //J.Neurol. – 2009. – Vol.256. – P.1427-1433.
19. Tei H., Uchiyama S., Usui T. Predictors of good prognosis in total anterior circulation infarction within 6 h after onset under conventional therapy //Acta Neurol Scand. – 2006. – Vol.113. – P.301-306.