

УДК 616.12-07(045)

С. Ю. Собова

ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДУ КАПЛАН–МАЙЕРА ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ СТАНУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

Інститут електроніки і систем управління НАУ, e-mail: bikam_nau@mail.ru

Запропоновано використання статистичних методів аналізу більш віддалених результатів впливів за допомогою функції виживаності для визначення ступеня ризику та часу розвитку фатальних коронарних подій в процесі відбору операторів.

Ключові слова: серцево-судинна система, оператор, метод Каплан–Майєра, виживаність, середня тривалість життя, рівень летальності.

Вступ. У більшості економічно розвинених країн захворювання серцево-судинної системи посідають перше місце серед причин захворюваності, інвалідності та смертності, хоча їх поширеність у різних регіонах значно коливається. У Європі щорічно вмирають від серцево-судинних захворювань приблизно 3 млн людей, у США – 1 млн, це становить половину всіх смертей, в 2,5 рази більше, ніж від усіх злоякісних новоутворень разом узятих, причому померлі від серцево-судинних захворювань – здебільшого люди у віці до 65 років.

Ці показники зумовлені переважно двома причинами – ішемічною хворобою серця (ІХС) та цереброваскулярними захворюваннями, питома частка яких у структурі смертності від хвороб системи кровообігу становить відповідно 64,5 та 25 %.

Економічні збитки внаслідок тимчасової непрацездатності та передчасної смерті від ІХС у 2009 р. перевищили декілька млрд грн. Окрім того, певні економічні збитки для держави пов'язані з витратами на лікування та реабілітацію зазначеної категорії хворих.

Прогнозування та ранній діагноз ІХС дуже важливі особливо для проведення відбору операторів, які працюють в екстремальних умовах, оскільки, по-перше, виявлення захворювання на етапі виникнення і розвитку сприяє підвищенню ефективності процесу відбору операторів, зменшенню його собівартості і, як наслідок, зменшенню кількості позаштатних ситуацій та нещасних випадків під час виконання професійних обов'язків і, по-друге, дає більше можливостей для лікування пацієнтів з цим захворюванням.

Постановка завдання. Для визначення ступеня ризику та часу розвитку фатальних коронарних подій і для підвищення ефективності відбору операторів, які працюють в екстремальних умовах, за станом серцево-судинної системи необхідно дослідити методи визначення ймовірності настання події, що вивчається.

Виклад основного матеріалу. Статистичні методи аналізу більш віддалених результатів впливів використовують поняття виживаності. Така оцінка функції виживаності, названа множинною оцінкою, вперше була запропонована Капланом і Майєром у 1958 р.

Розрахунок виживаності за методом Каплан–Майєра [1] дозволяє не лише знайти ймовірність виживаності, а також побачити функціональну залежність у вигляді кривої виживаності.

Виживаність $S(t)$ – це ймовірність прожити інтервал часу більше t з моменту початку спостереження. А крива виживаності, що використовується для опису виживаності, відображає ймовірність пережити будь-який з моментів часу t після деякого початкового випадку. Типову криву виживаності показано на рис. 1. У початковий момент виживаність дорівнює 1 (всі суб'єкти живі та перебувають під спостереженням), потім крива поступово спадає (відбувається подія, що цікавить) та наближується до 0. Час, до якого доживе половина сукупності, називається медіаною виживаності.

У розглядуваній задачі існує поняття кривої виживаності для сукупності та її вибіркової оцінки за результатами дослідження. Якби не було можливим вибуття об'єктів

досліджень у процесі досліджень, вибіркова оцінка виживаності $S(t)$ визначалась би як відношення кількості переживших момент t до загального обсягу вибірки n .

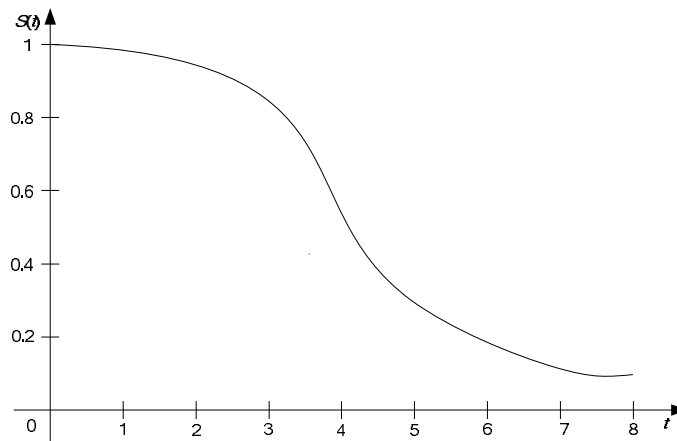


Рис. 1. Типова крива виживаності

Для врахування вибування у побудові таблиць виживаності використовується, наприклад, моментальний метод. У загальному вигляді математичний вираз для нього задається формулою

$$S(t) = \prod \left(1 - \frac{dt_i}{nt_i}\right),$$

де dt_i – кількість померлих у момент t_i ; nt_i – кількість об'єктів, за якими проводилось спостереження до моменту t_i .

Такий підхід дозволяє навіть у випадку вибування пацієнта (об'єкта дослідження) із самого дослідження використовувати для статистичного аналізу зібрану раніше інформацію про цього пацієнта.

Отримані результати розрахунків необхідно подати у вигляді таблиці, рядки якої відповідають моменту часу, в які відбувалась хоча б одна смерть, а також у вигляді графіка. Точки на графіку також відповідають моментам, коли помер хоча б один з тих, за яким спостерігають. Ці точки з'єднуються східчастою лінією; цей графік і буде вибірковою оцінкою кривої виживаності. Крім того, побудовану криву можна охарактеризувати і узагальненим показником, наприклад медіаною. Для цього необхідно знайти точку, в якій крива виживаності вперше опускається нижче 0,5. Якщо в дослідженнях кількість померлих була менша від половини, то знайти медіану неможливо. За таблицями виживаності більш точно, ніж за загальноприйнятим розрахунком середнього значення, можна визначити показник, що називається *середньою тривалістю життя*.

Якщо криву виживаності побудувати в логарифмічній системі координат ($t - \ln S(t)$), то нахил кривої в кожній конкретній часовій точці буде показувати *рівень летальності* серед виживших у цей період часу.

Як завжди при дослідженні вибірки вибіркова крива виживаності являє собою оцінку кривої виживаності для сукупності. Для кожної точки на кривій можна, наприклад за формулою Гринвуда, визначити оцінку точності наближення або стандартну похибку виживаності:

$$\sigma S(t) = S(t) \sqrt{\sum \frac{dt_i}{nt_i(nt_i - dt_i)}},$$

де сума береться за всіма моментами часу з таблиці виживаності від 0 до t включно.

Можна також побудувати довірчі інтервали для виживаності в момент часу t . Такий довірчий інтервал для кожного моменту t можна задати співвідношенням $S(t) \pm z_{\alpha} * \sigma s(t)$, де z_{α} – двостороннє критичне значення для стандартного нормального розподілу.

Якщо, наприклад, у групах, що порівнюються, кількість тих, хто вижив за період спостереження однакова, але при цьому в одній з них більша частина пацієнтів вмирає раніше порівняно з іншою, то ця різниця може бути наочно продемонстрована побудовою кривої виживаності.

У разі потреби порівняти криві виживаності двох груп нульова гіпотеза полягає в тому, що виживаність в групах однакова. Статистичні методи для розв'язання цієї задачі поділяються на параметричні та непараметричні. Серед непараметричних методів для порівняння кривих виживаності, що побудовані моментальним методом, найбільш відомі логранговий критерій та критерій Гехана. Їх можна використовувати, якщо кількість спостережень у кожній групі не менша за 10.

Для вирішення поставленого завдання був проведений ретроспективний аналіз історій хвороб 156 хворих ІХС старшого працездатного віку, які тривалий час спостерігалися в кардіологічному відділенні Інституту геронтології АМН України. Період спостереження – 5 років. Як кінцеву “точку” вибрано фатальний інфаркт міокарду.

У пакеті прикладних програм (ППП) Statistica 6.0 аналіз виживаності за методом Каплан–Мейєра [2] включає значення двох стовбчиків таблиці даних: залежною ознакою є час до настання досліджуваного результату, а незалежною – показник закінченості спостереження (індикатор цензурування). Цей метод дозволяє аналізувати точні інтервали до настання результату в кожному спостереженні.

Протягом п'ятирічного моніторингу хворих ІХС кінцевої “точки” досягли 40 пацієнтів. Отриману криву виживаності показано на рис. 2.

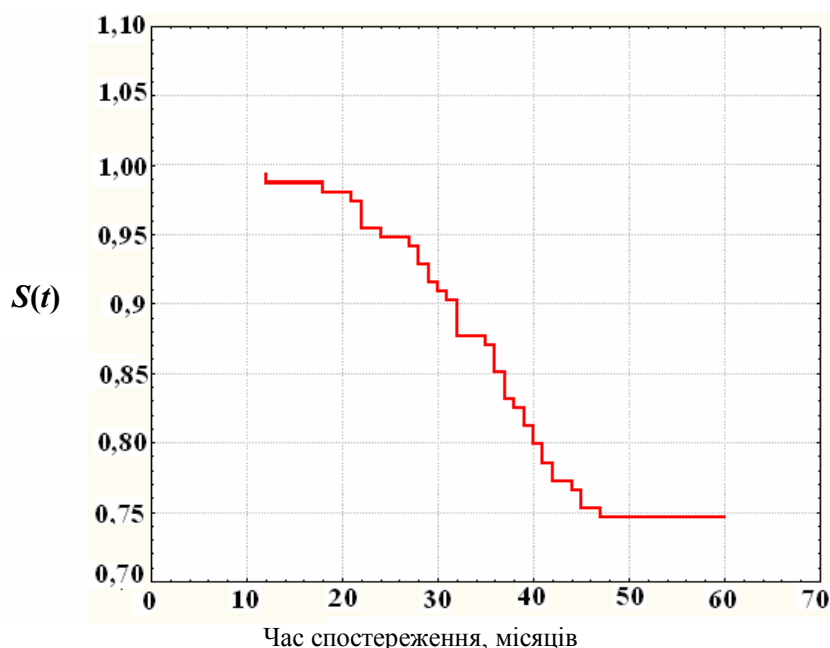


Рис. 2. Крива виживаності хворих ІХС за період п'ятирічного спостереження

У результаті проведеного аналізу виживаність хворих ІХС за період спостереження становила $0,74 \pm 0,03$ ($P = 95\%$).

За допомогою методу Каплан–Мейєра і PPP Statistica 6.0 були визначені також критичні (порогові) значення значущих предикторів. Порогові значення предикторів розвитку кардіальної смерті у хворих ІХС старших за 60 років та дані про чутливість і специфічність вказаних показників наведено в таблиці.

Чутливість і специфічність ризику кардіальної смерті у хворих ІХС

Показник	Пороговий рівень	Чутливість, %	Специфічність, %
Час добової ішемії, хв	Понад 40	85	93,8
Об'ємна швидкість шкіряного кровотоку, мл/хв/100г	Менше 3,4	87,5	98,2
Спонтанна агрегація, %	Понад 4,8	97,5	73
Індекс деформованості еритроцитів, у. е.	Менше 1,04	75	76,5
Ліпопротеїди високої густини, ммоль/л	Менше 0,9	65	85
Фракція викиду лівого шлуночка, %	Менше 42	87,5	97,3

Частки осіб, що мали значення, які відповідали пороговому рівню предикторів розвитку кардіальної смерті, були достовірно більшими, ніж у групах порівняння.

Дані про чутливість і специфічність цих показників підтвердили обґрунтованість вибору порогового рівня предикторів для оцінки ризику кардіальної смерті хворих ІХС літнього віку.

Висновки. В результаті виконання цієї роботи проаналізовано існуючі проблеми захворюваності серцево-судинної системи в Україні та світі, розглянуто соціально-економічні наслідки. Порівняльний аналіз статистичних матеріалів про захворюваність та смертність від ІХС в Україні виявив такі медико-соціальні особливості: стабільну тенденцію до збільшення кількості захворювань серцево-судинної системи й смертності від них, особливо осіб старшого працездатного віку; у структурі хвороб кровообігу особливо високе зростання захворюваності відзначається через ІХС та її ускладнень, що великою мірою впливає на безпеку виробничої діяльності. Використання результатів аналізу виживаності хворих ІХС за методом Каплан–Мейера дозволить підвищити ефективність відбору операторів, що працюють в екстремальних умовах, за рахунок збільшення імовірності прийняття правильного рішення щодо прогнозу їх стану на визначений проміжок часу.

Подальший розвиток. На підставі отриманих результатів та методів статистичного оброблення даних передбачається визначити найбільш значущі предиктори із сукупності діагностичних ознак, які, у свою чергу, безпосередньо впливають на розвиток раптової кардіальної смерті хворих ІХС; визначити взаємозв'язок випадків виникнення хвороби й смерті від медико-біологічних факторів ризику, що дасть змогу обґрунтувати пріоритетні напрями профілактики; визначити критичні (порогові) значення відібраних предикторів, а також проаналізувати виживаність за методом Каплан–Мейера для кожного фактора ризику. Отримані результати та алгоритми будуть використані як методологічна основа системи підтримання прийняття рішень при відборі операторів, що працюють в екстремальних умовах.

Список літератури

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М: Практика, 1999. – 334 с.
2. Тюрін Ю. Н. Статистичний аналіз даних на комп'ютері. – М.: ІНФРА-М, 1998. – 528 с.

С. Ю. Собо́вая

Использование метода Каплан-Мейера для прогнозирования состояния сердечно-сосудистой системы

Предложено использование статистических методов анализа более отдаленных результатов воздействий с помощью выживаемости для определения степени риска и времени развития фатальных коронарных событий в процессе отбора операторов.

S. Yu. Sobovaya

Using Kaplan-Meier method for prediction of cardiovascular

Proposed use of statistical methods for a remote effect on survival using to determine the development time and risk of fatal coronary events in the selection process operators.