УДК 616.12-07(045)

С. Ю. Собова

МЕТОДИКА ОЦІНЮВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ДЛЯ ВІДБОРУ ОПЕРАТОРІВ

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

Запропоновано методику визначення оптимальної сукупності прогностично-значущих параметрів для діагностики серцево-судинної системи для відбору операторів та обгрунтовано проведення багатофакторного регресійного аналізу методом Кокса.

Ключові слова: оператор, відбір, серцево-судинна система, ішемічна хвороба серця, раптова кардіальна смерть, цензуровані спостереження, регресійна модель Кокса.

Вступ. Згідно з оцінкою фахівців Інституту кардіології українці посідають в європейському рейтингу серцево-судинних захворювань сумнівну першість.

Результатом хворобливого стану осіб працездатного віку та недосконалої системи відбору операторів в Україні маємо підвищений рівень нещасних випадків та смертності на робочих місцях, пов'язаних саме із захворюваннями серцево-судинної системи (ССС), що здебільшого зумовлені ішемічною хворобою серця (ІХС) та цереброваскулярними захворюваннями. Що стосується льотного складу, то згідно із статистичними даними за останнє десятиріччя основною причиною дискваліфікації за медичними показниками 50 % випадків були серцево-судинні захворювання. З усіх смертних випадків серед машиністів на східній залізниці за 2008 – 2009 р. р. 50 % також були пов'язані із серцево-судинною патологією, у водіїв цей показник коливається в межах 75 %.

Для діагностики ІХС використовують цілий ряд показників, серед них як клініко-лабораторні показники (зміна активності ферментів), так і дані функціональної діагностики (електрокардіографія, ехокардіографія, контрастна ангіографія та ін.). У результаті багаторічних досліджень виявлено фактори, які сприяють розвитку судинних захворювань, серед яких чоловіча стать, вік, генетична схильність, паління, гіподинамія, надлишкова вага, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет тощо. На врахування і усунення цих факторів спрямовані зусилля профілактичної медицини. Однак, не зважаючи на кваліфіковано розроблені й широко впроваджувані превентивні заходи, захворювання ССС залишаються найпоширенішою групою захворювань, а смертність від них, не зважаючи на розроблені міжнародні стандарти лікування, займає провідне місце в структурі смертності дорослого населення планети.

Слід зазначити, що прогнозування ризику раптової смерті хворих ІХС побудована переважно на виявленні предикторів вентрикулярних аритмій як основного механізму раптової кардинальної смерті. Разом з тим, важливою причиною загибелі хворих ІХС є фатальні інфаркти міокарда, які забирають до 7 млн людських життів щорічно.

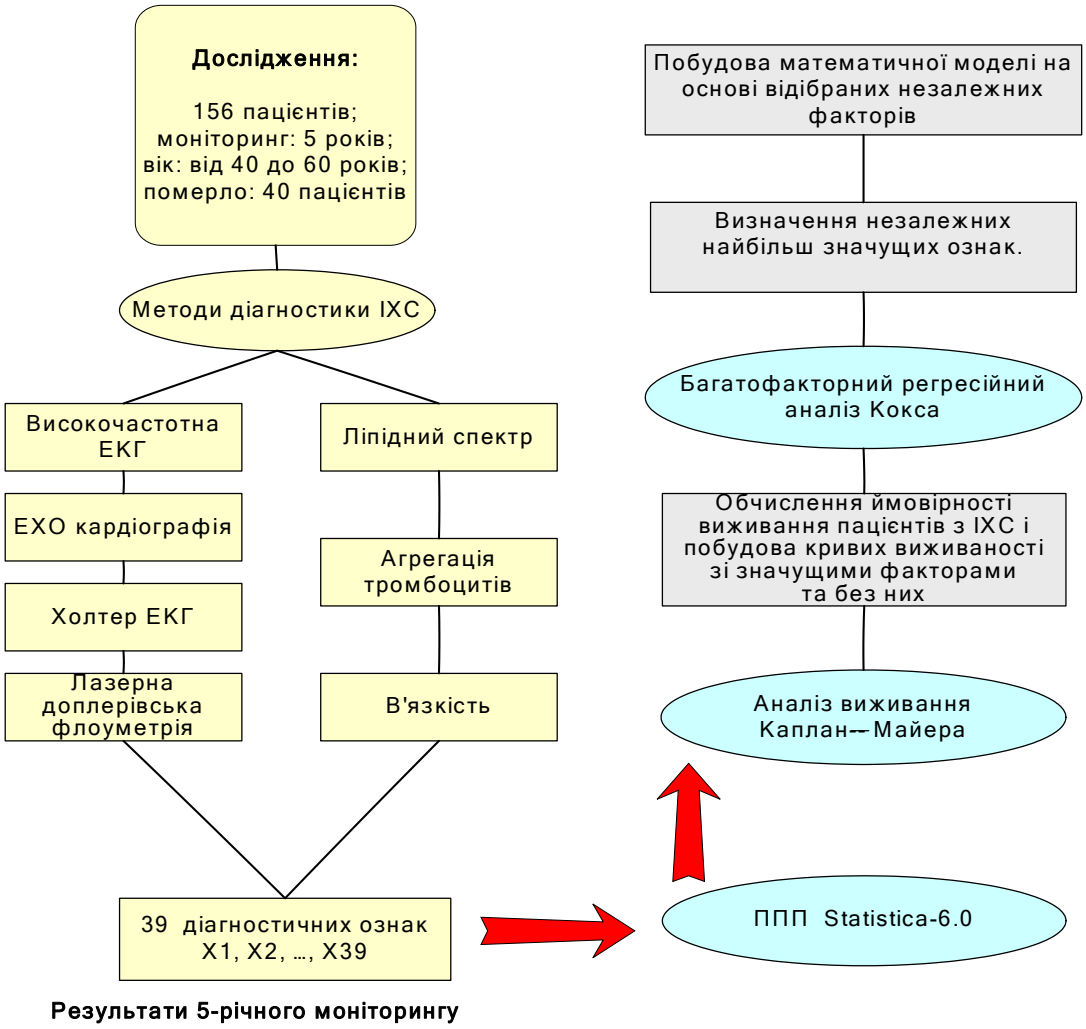
Очевидно, що небезпеку погіршення стану хворого ІХС можна передбачити й запобігти їй до появи клінічної симптоматики, якщо мати точне уявлення про ступінь ризику дестабілізації пацієнта. Найбільш важливого значення вирішення цієї проблеми набуває для відбору операторів складних систем, які працюють в екстремальних умовах (льотчики, космонавти, машиністи, диспетчери і т. ін.).

Постановка завдання. Проблема пошуку надійних предикторів, які дозволяють прогнозувати раптову кардіальну смерть, залишається найбільш актуальною при діагностиці і лікуванні хворих ІХС. Таким чином, метою цієї роботи є аналіз та визначення найбільш значущих діагностичних ознак для відбору операторів, що працюють в екстремальних умовах, за станом ССС на основі діагностичних показників хворих ІХС.

Виклад основного матеріалу. Для досягнення поставленої мети було сплановано та

проведено дослідження на базі Інституту геронтології АМН України. Для визначення ступеня ризику розвитку фатальних коронарних подій необхідно було визначити показники, що мають прогностичне значення для розвитку фатального інфаркту міокарда. Для визначення цих показників був проведений ретроспективний аналіз історій хвороб 156 хворих ІХС старшого працездатного віку, що перебували на тривалому спостереженні в кардіологічному відділенні Інституту геронтології АМН України. Період спостереження – 5 років. Як кінцеву "точку" обрано фатальний інфаркт міокарда. Дослідження проводилось за 39 показниками ССС.

За результатами проведеної роботи розроблено й апробовано структуру методики визначення оптимальної сукупності прогностично-значущих параметрів для діагностики ІХС, яку наочно можна показати на рисунку:



Структура алгоритму визначення оптимальної сукупності прогностично-значущих параметрів для діагностики ІХС

Багатофакторний регресійний аналіз методом Кокса спочатку використовували в медичних та біологічних дослідженнях, а згодом його почали широко застосовувати в соціальних і економічних науках, а також для виконання інженерних завдань (аналізу надійності). Специфіка використання цього статистичного методу пов'язана з обробленням особливих даних, отриманих в результаті цензурованих спостережень.

Спостереження називають цензурованими, якщо залежна змінна, яка цікавить, є моментом настання термінальної події, а тривалість дослідження обмежена в часі. Незважаючи на те, що концепція цензурування вперше виникла у процесі досліджень,

пов'язаних з медициною і біологією, цензуровані спостереження натепер поширені в багатьох інших галузях.

Найбільша проблема медичних, біологічних чи інженерних статистичних досліджень полягає у з'ясуванні зв'язку деяких неперервних змінних з певними часовими стадіями. Є дві головні причини, через які в цьому дослідженні не можна безпосередньо застосовувати класичну техніку множинної регресії: 1) тривалості життя хворих ІХС не є нормально розподіленими, а це суттєве порушення для оцінювання множинної регресії за методом найменших квадратів. Тривалості життя мають експоненціальний розподіл або розподіл Вейбулла; 2) є проблема з цензурованими, тобто незавершеними спостереженнями.

Для таких випадків для аналізу даних, що містять цензуровані спостереження, розроблено спеціальні методи. Один з таких методів – багатофакторний аналіз Кокса. Він дозволяє пов'язати отриману середню ймовірність смерті пацієнта за одиницю часу з іншими факторами і визначити ступінь їх впливу на розвиток тієї чи іншої події (наприклад, настання летального випадку).

Модель пропорційних інтенсивностей – найбільш загальна регресійна модель, оскільки вона не пов'язана з якими-небудь припущеннями щодо розподілу часу виживання. Ця модель припускає, що функція інтенсивності має деякий рівень *y*, що є функцією незалежних змінних. Ніяких припущень про вид функції інтенсивності не робиться. Тому модель Кокса можна розглядати в деякому розумінні як непараметричну. Модель можна записати у вигляді

$$h\{(t),(z_1,z_2,...,z_m)\} = h_0(t)\exp(b_1z_1 + ... + b_mz_m),$$

де $h(t)$ – результуюча інтенсивність за заданих для відповідного спостереження значень m коваріат $(z_1,z_2,...,z_m)$ і відповідної тривалості життя (t); $h_0(t)$ – базова функція інтенсивності; вона дорівнює інтенсивності тоді, коли всі незалежні змінні дорівнюють нулю.

Для подальшого застосування цю модель лінеарізували логарифмуванням, для цього обидві частини співвідношення поділили на $h_0(t)$ і взяли натуральний логарифм від обох частин:

$$\log[h\{(t),(z...)\}/h_0(t)] = b_1z_1 + ... + b_mz_m .$$

Отримано досить просту лінійну модель, яка легко піддається вивченню.

Для цього в пакеті прикладних програм Statistica 6.0 був використаний багатофакторний регресійний аналіз Кокса, вбудований у модуль «Аналіз виживання» (Аналіз виживання/Регресійні моделі). За результатами побудови регресійної моделі Кокса прогностичне значення для досягнення кінцевої «точки» мали: час добової ішемії, рівень спонтанної агрегації тромбоцитів, індекс деформованості еритроцитів (ІДЕ), рівень ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ) і фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ). Отримані результати наведено в таблиці.

Прогностична значущість окремих показників для оцінювання ризику розвитку фатального інфаркту міокарда

Показник	βeta	St.Err.of B	α
Час добової ішемії, хв	4,6	0,12	0,0001
Спонтанна агрегація тромбоцитів, %	4,2	0,24	0,0003
ІДЕ, у. о.	2,9	0,007	0,0003
ЛПВГ, у. о.	-3,5	0,004	0,002
ФВЛШ, %	-5,2	0,021	0,0021

У таблиці фактори подано в порядку зменшення ваги в моделі регресії:

1) у рядках – досліджувані фактори (незалежні ознаки);

2) у стовпчиках:

– коефіцієнти βeta (вага) факторів у регресійному рівнянні;

– стандартні помилки для коефіцієнтів βeta;

– точні значення α для коефіцієнтів βeta.

За отриманими значеннями коефіцієнтів βeta побудовано регресійну модель:

$$Y = 4{,}6 + 4{,}2X_2 + 2{,}9X_3 - 3{,}5X_4 - 5{,}2X_5,$$

де Y – час добової ішемії, хв; X_2 – спонтанна агрегація тромбоцитів, %; X_3 – ІДЕ, у. о.; X_4 – рівень ЛПВГ; X_5 – ФВЛШ, %.

З отриманої моделі можна зробити висновок, що розвиток раптової кардіальної смерті (РКС) лінійно залежить від часу добової ішемії Y.

У результаті використання запропонованої методики оброблення даних прогностичне значення для РКС хворих ІХС старшого працездатного віку разом з класичними предикторами (час ішемії і фракція викиду) мають також рівень спонтанної агрегації тромбоцитів, індекс деформованості еритроцитів і показник мікроциркуляції.

Висновки. Застосування запропонованої методики оброблення статистичних даних дозволило: знайти найбільш значущі предиктори із сукупності діагностичний ознак, які, у свою чергу, безпосередньо впливають на розвиток РКС хворих ІХС; створити математичну модель, яка виявила зв'язок добової ішемії з розвитком РКС; визначити взаємозв'язок випадків виникнення хвороби й смерті від медико-біологічних факторів ризику.

Отримані медико-біологічні й соціально-гігієнічні фактори ризику, що ймовірно впливають на рівень захворюваності й смертності від ІХС, можуть бути використані як для підвищення ефективності відбору операторів, які працюють в екстремальних умовах за рахунок зменшення часу моніторингу, зменшення ризику відбору операторів, так і для організації профілактичних заходів в установах охорони здоров'я.

Список літератури

1. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 334 с.

2. *Гирнхальд Т.* Основы доказательной медицины. – М.: ГЭОТАР-МЕД 2004, – 240 с.

3. *Тюрін Ю.* Статистичний аналіз даних на комп'ютері. – М.: ІНФРА-М, 1998. – 528 с.

С. Ю. Собовая

Методика оценки сердечно-сосудистой системы для выбора операторов

Предложена методика определения оптимальной совокупности прогнозировано значимых параметров при диагностике сердечно-сосудистой системы для отбора операторов и обосновано проведение многофакторного регрессионного анализа методом Кокса.

S. Yu. Sobovaya

Methods of assessing the cardiovascular system to select operators

A method of determining the optimal set of prognostic significant parameters in the diagnosis of cardiovascular system for the selection of operators and justified holding regression analysis with many factors using methods of Cox.