

Прогнозирование вероятности отдаленного летального исхода инсульта по данным территориально-популяционного регистра

Клочихина О. А.¹, Стаховская Л. В.¹, Полунина Е. А.²

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. Астрахань, Россия

Цель. Разработать прогностическую модель индивидуальной вероятности отдаленного, в первые 28 сут. от начала заболевания, летального исхода инсульта.

Материал и методы. Методом территориально-популяционного регистра в 2009-2016 гг в 16 регионах РФ был проведен анализ значимых предикторов летального исхода инсульта. Всего было выявлено 50902 случая инсульта у лиц >25 лет. У 1553 человек отсутствовали данные по отдаленной летальности. По результатам выявленных значимых предикторов летального исхода инсульта с помощью методики LOTUS проводилось построение дерева решений для разработки прогностической модели индивидуальной вероятности отдаленного летального исхода инсульта в первые 28 сут. от начала заболевания.

Результаты. Получены значимые предикторы летального исхода инсульта, и проведена градация всех предикторов по величине отношения шансов. На основании определения значимых предикторов летального исхода инсульта была впервые разработана прогностическая модель вероятности отдаленного летального исхода

инсульта и с учетом гетерогенности и многофакторности инсульта, а также предложены клинические рекомендации.

Заключение. Разработанная прогностическая модель индивидуальной вероятности отдаленного летального исхода инсульта обладает высоким уровнем чувствительности и специфичности. Использование этой прогностической модели и предложенных клинических рекомендаций на различных этапах ведения пациента с инсультом будет способствовать улучшению диагностического поиска, выбора стратегии ведения больного и улучшению методов профилактики.

Ключевые слова: инсульт, прогнозирование вероятности отдаленного летального исхода, дерево решений, методика LOTUS.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(3):33–37
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-33-37>

Поступила 03/05-2018

Принята к публикации 15/06-2018

Prediction of probability of the long term fatal outcome of stroke by the data of territory and populational registry

Klochikhina O. A.¹, Stakhovskaya L. V.¹, Polunina E. A.²

¹N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU). Moscow; ²Astrakhansky State Medical University. Astrakhan, Russia

Aim. To develop a prediction model of individual probability of long term (within first 28 days from the onset) outcome of stroke.

Material and methods. By the method of territory-populational registry, in 2009-2016 in 16 regions of Russia, an analysis performed, of significant predictors of fatal stroke outcome. Overall, 50902 strokes registered in persons older 25 y. In 1553 there were no data on long term mortality. By the results of revealed significant predictors of the fatal outcome of stroke by LOTUS method, a tree-branching was done for development of probability of long term fatal outcome during the first 28 days from disease presentation.

Results. The significant predictors were acquired, of the fatal outcome of stroke, and graded by odds ratio. Based on the definition of significant predictors of fatal outcome, first time a prediction model

developed of probability of long term stroke fatal outcome taken heterogeneity and multifactorial nature of the disease. Clinical guidelines proposed.

Conclusion. The developed prediction model of individual probability of long term stroke fatal outcome shows high level of sensitivity and specificity. Application of such model and of proposed clinical guidelines at various stages of patients management will facilitate diagnostical search, management strategy selection and improvement of prevention.

Key words: stroke, prediction of long term fatal outcome, solution tree, LOTUS method.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(3):33–37
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-33-37>

КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОШ — отношение шансов, ФР — факторы риска.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (8512) 52-41-43, +7 (908) 618-41-78

e-mail: giliti2@yandex.ru

[Клочихина О. А. — к. м. н., с. н. с. НИИ ЦВЗ и инсульта, Стаховская Л. В. — д. м. н., профессор директор НИИ ЦВЗ и инсульта, Полунина Е. А. — к. м. н., с. н. с. НИИ КИП].

Введение

По результатам крупных эпидемиологических исследований, ежегодно во всем мире на каждые 100 тыс. населения приходится 30-500 инсультов. В РФ этот показатель составляет ~3 человек на 1 тыс. населения. По показателям первичной инвалидизации, стойкой утраты трудоспособности и уровню летальности, в т.ч. отдаленных летальных исходов инсульта, уже многие годы занимают лидирующие позиции. При этом статистические данные и результаты исследований свидетельствуют о неуклонном, ежегодном росте количества больных инсультом. Также отмечается тенденция к “омоложению” инсульта с увеличением его распространенности среди людей трудоспособного возраста и увеличением числа лиц в популяции с факторами риска (ФР) инсульта [1-3].

Одно из перспективных решений этой проблемы в настоящее время является разработка математических моделей прогнозирования исхода инсульта, основанных на анамнезе, ФР, клинической картине и др. факторов, оказывающих воздействие на возникновение и течение заболевания, а также развитие повторных инсультов и уровень

летальных исходов. Разработка математических моделей способствует формированию персонализированного представления об исходе заболевания, позволяет решать стратегические и тактические задачи ведения больного. Она, безусловно, способствует накоплению новых знаний о патогенезе заболевания, разработке более точной стратегии/тактики ведения и лечения пациента, улучшению анализа эффективности проводимого лечения, усовершенствованию профилактических мер и др. [4-6].

В настоящее время в неврологии успешно используются математические модели для прогнозирования исходов инсульта в острейшем и остром периодах заболевания — до 21 сут. от начала заболевания [7, 8]. При этом в современной литературе отсутствуют исследования, посвященные разработке прогностических моделей для оценки вероятности отдаленного летального исхода инсульта.

Цель — разработать прогностическую модель индивидуальной вероятности отдаленного, в первые 28 сут. от начала заболевания, летального исхода инсульта.

Материал и методы

Исследование выполнено методом территориально-популяционного регистра, на основании протокола международного исследования MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) и одобренного Национальной ассоциацией по борьбе с инсультом [9].

Шестнадцать регионов РФ принимали участие в исследовании с 2009г по 2016г — Ставропольский край, Ивановская, Свердловская, Сахалинская и Иркутская области, Республики Татарстан и Башкортостан, Архангельская, Оренбургская, Воронежская, Рязанская и Белгородская области, Республики Дагестан, Саха и Карелия, и Алтайский край. За исследуемый период всего было выявлено 50902 случая инсульта.

Определение предикторов летального исхода инсульта проводилось на результатах исследования 49349 человек — в полной популяции исследования за исключением 3,05% (n=1553) пациентов, у которых отсутствовали сведения об отдаленной летальности. Все лица исследуемой популяции были >25 лет.

Поиск статистически значимых зависимостей исхода инсульта проводился среди основных ФР инсульта у пациента на момент развития заболевания: артериальная гипертензия, курение, заболевания сердца ишемического генеза, фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда в анамнезе, дислипидемия, сахарный диабет, стресс. Кроме перечисленных ФР на наличие связи с исходом тестировались: пол (мужской и женский), возраст на момент развития инсульта, тип инсульта: внутримозговое и субарахноидальные кровоизлияния, ишемический и неуточненный (неуточненный как кровоизлияние и ишемия) инсульты, факт наличия инсульта в анамнезе, факт наличия инфаркта миокарда в анамнезе, и факт выполнения компьютерной томографии/магнитно-резонансной томографии (КТ/МРТ).

Все ФР были документированы в медицинских картах больного. Стресс регистрировали как ФР инсульта, если пациент до развития инсульта постоянно или длительно

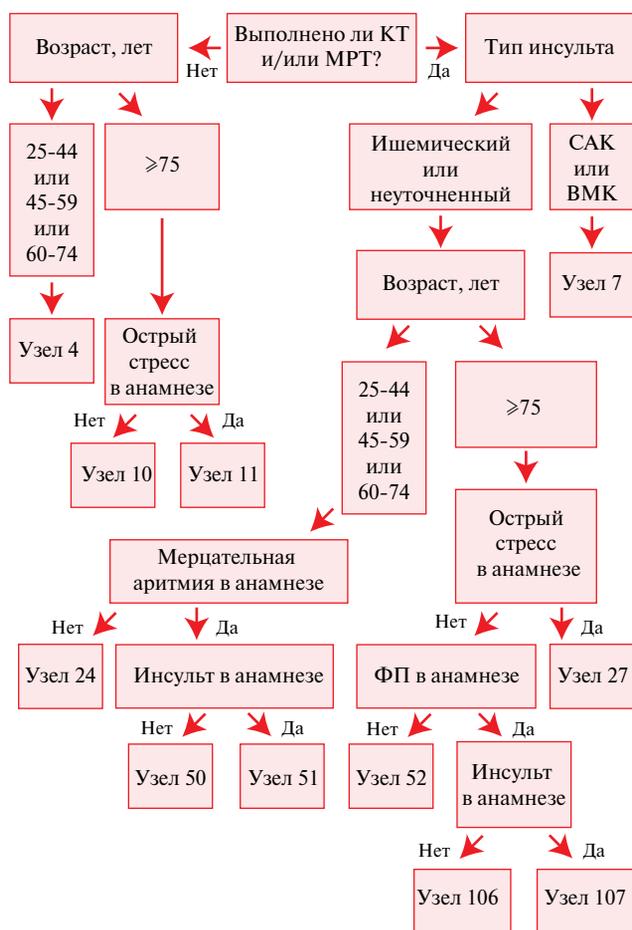


Рис. 1 Схематическое изображение дерева решений (методика LOTUS).

Примечание: САК — субарахноидальное кровоизлияние, ВМК — внутримозговое кровоизлияние, ФП — фибрилляция предсердий.

тельным курсом перед развитием инсульта осуществлял прием психотропных препаратов, о чем была сделана запись в медицинских документах.

Для поиска зависимостей отдаленного исхода инсульта от показателей-предикторов проводился анализ с использованием однофакторной логистической регрессии и последующим построением кривых оценки качества бинарных классификаций. Для каждого показателя-предиктора рассчитывали отношение шансов (ОШ) — статистические характеристики, описывающие силу связи предиктора и исхода инсульта — степень влияния предиктора на исход. Дополнительно была выполнена градация всех найденных показателей-предикторов по величине ОШ.

Построение дерева решений осуществлялось с помощью комплексной методики LOTUS, которая сочетает в себе четко формализованную структуру в виде логических правил с определением процента вероятности попадания в один из предсказываемых классов [10]. При создании прогностической модели использовали критерий согласия Хосмера-Лемешова (значение критерия $\chi^2=3,17$, число степеней свободы (df) =8, уровень p для критерия =0,9232). На терминальных узлах применяли множественную логит-регрессию с пошаговым выбором показателей, максимально возможное число показателей в модели было равно 4. Уровень p для входа показателя в модель на узле по результатам был выбран равным 0,049, уровень p для исключения показателя из модели — равным 0,050.

Результаты

На основании данных 49349 случаев инсульта в возрасте ≥ 25 лет методом однофакторной логистической регрессии выявлены статистически значимые предикторы летального исхода инсульта, среди которых:

- подтвержденный диагноз: субарахноидальное и внутримозговое кровоизлияние и диагноз: неуточненный инсульт относятся к предикторам с высочайшей степенью влияния на вероятность летального исхода (ОШ в пределах 2-4);
- заболевания сердца ишемического генеза и фибрилляция предсердий относятся к предикторам с высокой степенью влияния на вероятность летального исхода инсульта (ОШ в пределах 1,5-2);
- возраст пациента на момент развития инсульта, наличие сахарного диабета, инсульта в анамнезе, наличие стресса, а также женский пол относятся к предикторам со средней степенью влияния на вероятность летального исхода (ОШ в пределах 1,05-1,35).

Также было установлено, что мужской пол, диагноз ишемического инсульта и использование методов нейровизуализации (КТ/МРТ) у пациентов с инсультом характеризовались обратной связью с исходом инсульта, т.е. наличие этих предикторов снижали вероятность летального исхода. Между наличием у пациентов артериальной гипертензии и дислипидемии не обнаружена связь с вероятностью летального исхода.

Далее на основании полученных значимых предикторов летального исхода инсульта была разработана прогностическая модель для индивидуального прогнозирования вероятности неблагоприятного исхода инсульта в первые 28 сут. от начала заболевания, состоящая из 18117 случаев инсульта (пациенты, у которых присутствовали все предикторы, выбранные для построения модели). В процессе работы над прогностической моделью было создано несколько

Таблица 1

Основные факторы, влияющие на вероятность летального исхода и клинические рекомендации в зависимости от терминального узла

№ узла	Факторы, влияющие на вероятность летального исхода на данном узле	Клинические рекомендации для данного узла
4	– вероятность летального исхода будет увеличиваться в 1,02 раза с увеличением возраста на каждый год жизни; – заболевания сердца ишемического генеза	– организовать проведение КТ/МРТ в максимально короткое время для возможности проведения дифференцированного лечения пациента; – расширение диагностического поиска на предмет кардиологического заболевания и консультация кардиолога
10	– вероятность летального исхода будет увеличиваться в 1,07 раза с увеличением возраста на каждый год жизни	– оперативное проведение КТ/МРТ с целью максимально быстрого начала дифференцированной терапии инсульта
11	– вероятность летального исхода будет увеличиваться в 1,18 раза с увеличением возраста на каждый год жизни; – СД. Значимость СД снижается с увеличением возраста; – наличие стресса или длительного психоэмоционального истощения (прием психотропных препаратов документирован в медицинских документах)	– оперативное проведение КТ/МРТ с целью максимально быстрого начала дифференцированной терапии инсульта; – оказание помощи необходимо проводить с учетом наличия или вероятности наличия СД (в случае ранее не диагностированного СД). Консультация эндокринолога. При установленном диагнозе СД проведение лечения и вторичной профилактики совместно с эндокринологом; – выявление причины, вызвавшей прием психотропных препаратов с целью разработки дальнейшей стратегии лечения и вторичной профилактики, даже в случае, если после проведения КТ/МРТ будет определен тип инсульта. Консультация психиатра

Таблица 1. Продолжение

24	– вероятность летального исхода будет увеличиваться в 1,3 раза с увеличением возраста на каждый год жизни; – вероятность летального исхода будет увеличиваться при наличии заболевания сердца в среднем в 1,8 раза	– пациентам без подтвержденного заболевания сердца рекомендовано расширение диагностического поиска в кардиологическом аспекте вне зависимости от возраста. Для пациентов с выявленными заболеваниями сердца при выборе стратегии лечения инсульта необходимо учитывать наличие заболевания сердца
50	– вероятность летального исхода будет увеличиваться в 1,05 раза с увеличением возраста на каждый год жизни	– лечение пациентов с участием кардиолога
51	– вероятность летального исхода будет увеличиваться в 1,06 раза с увеличением возраста на каждый год жизни	– в связи с наличием перенесенного инсульта в анамнезе клиницисту рекомендовано проведение подробного анализа мероприятий по вторичной профилактике инсульта и их пересмотр при обнаружении дефектов. Исходя из найденных дефектов вторичной профилактики, необходимо определить дальнейший диагностический поиск и создать стратегию ведения данного пациента
52	– вероятность летального исхода будет увеличиваться в 1,1 раза с увеличением возраста на каждый год жизни; – заболевания сердца являются предиктором летального исхода инсульта на данном узле, увеличивая его риск в 1,9 раза. При этом влияние данного предиктора будет увеличиваться с возрастом	– лечение пациентов с участием кардиолога
106	– вероятность летального исхода будет увеличиваться в 1,09 раза с увеличением возраста на каждый год жизни	– с учетом наличия ФП больным ИИ в возрасте ≥ 75 лет необходимо провести анализ эффективности профилактики тромбозов с учетом наличия ФП; – лечение пациентов с участием кардиолога на всех этапах оказания помощи больным инсультом
107	– вероятность летального исхода будет увеличиваться в 1,08 раза с увеличением возраста на каждый год жизни; – заболевание сердца увеличивает вероятность летального инсульта, в 3,7 раза	– лечение пациентов и вторичную профилактику проводить с участием кардиолога – в качестве примера вторичной профилактики может являться имплантация постоянного искусственного водителя ритма; – повторный инсульт свидетельствует о неэффективности ранее проводимых мероприятий по вторичной профилактике. Анализ дефектов ранее проводимой профилактики является помощью в выборе новой стратегии лечения данного пациента
27	– вероятность летального исхода будет увеличиваться в 1,09 раза с увеличением возраста на каждый год жизни; – заболевания сердца увеличивает вероятность летального инсульта, в 1,9 раза	– выявление причины, вызвавшей прием психотропных препаратов. При необходимости лечение пациента осуществлять с участием врача психиатра.
7	– вероятность летального исхода будет увеличиваться в 1,01 раза с увеличением возраста на каждый год жизни; – заболевания сердца увеличивает вероятность летального инсульта, в 1,6 раза	– лечение пациентов с участием кардиолога

Примечание: СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ИИ — ишемический инсульт.

десятков генераций деревьев решений путем перебора возможных комбинаций предикторов с учетом общей прогностической точности, чувствительности и специфичности. В качестве финального дерева была выбрана одна модель, имеющая наибольшие значения общей прогностической точности и обладающая наиболее комплексной структурой. Чувствительность модели составила 73,84%, специфичность 70,50% при точке отсечения — 0,15. Общее число узлов в финальном дереве решений было равно 21, включая 11 терминальных узлов с логистическими моделями. Полученное дерево решений представлено в виде схематического набора правил на рисунке 1.

Для оценки исхода инсульта движение по схеме должно осуществляться сверху вниз, начиная с факта выполнения пациенту КТ/МРТ. Этот показатель стал основным критерием деления модели на узлы. На каждом из узлов, представленных в виде окруж-

ностей или эллипсов, производилась оценка соответствующего показателя, в зависимости от его значения выбирали следующий узел (движение по стрелке вниз). В результате каждый пациент попал на один из терминальных узлов (обозначены номерами), на которых с помощью уравнений логистической регрессии оценивалась вероятность летального исхода инсульта для каждого конкретного пациента с определением основных факторов, влияющих на вероятность исхода инсульта. Нумерация узлов была сохранена после отсечения ветвей дерева.

На завершающем этапе исследования, учитывая гетерогенность и многофакторность инсульта, для каждого из терминальных узлов были разработаны базовые предложения для клинического применения по диагностическому поиску, выбору стратегии ведения больного и улучшению методов вторичной профилактики (таблица 1).

Обсуждение

В исследование впервые проведено прогнозирование отдаленной летальности при инсульте — в первые 28 сут. от начала заболевания, на основе обширной базы данных, состоящей из 18117 случаев и при использовании статистически значимых предикторов неблагоприятного исхода инсульта, разработана математическая модель дерева решений.

Данная прогностическая модель может быть использована для индивидуального прогнозирования вероятности неблагоприятного исхода инсульта с высокой чувствительностью и специфичностью метода. Эта прогностическая модель может быть использована для разработки мер профилактики летальных исходов и выбора оптимальной стратегии лечения. Что свидетельствует о высоком прогностическом клинико-практическом значении этой модели.

Помимо модели прогнозирования были предложены клинические рекомендации для всех терминальных узлов этой модели, что служит преимуществом перед разработанными моделями других авторов. Выявленные статистически значимые предикторы летального исхода инсульта, такие как возраст, наличие заболеваний сердца ишемического генеза, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, выполнение КТ/МРТ, ранее озвучены в исследованиях других авторов, но чаще всего эти прогностические модели разработаны для прогнозирования исхода одного типа инсульта [11-13], в представленном случае модель отличается универсальностью, т.к. может быть использована при любом типе инсульта, имеет широкий возрастной диапазон,

и позволяет предсказывать вероятность осложненных уже после окончания острого периода инсульта (после 2-х сут. от начала заболевания), помимо прогнозирования отдаленной летальности.

Заключение

Были выявлены и проанализированы значимые предикторы летального исхода инсульта среди пациентов >25 лет и проведена их градация по степени влияния на прогноз инсульта. Исходя из результатов этой градации и современного статистического анализа, была разработана прогностическая модель индивидуальной вероятности отдаленного летального исхода инсульта, которая может быть использована:

- в работе скорой помощи для включения в алгоритм телефонного опроса;
- на догоспитальном этапе для расширения диагностического поиска и организации оперативной консультации смежных специалистов;
- в условиях стационара для выбора оптимальной стратегии лечения и анализа ее эффективности с учетом ассоциированных предикторов;
- для разработки мер по вторичной профилактике инсульта с целью снижения развития повторного инсульта;
- для выбора оптимальной тактики реабилитации пациента на последующих этапах реабилитации.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Starodubtseva OS, Begicheva SV. Analysis of the incidence of stroke using information technology. *Fundamental research* 2012; 8-2: 424-7. (In Russ.) Стародубцева О. С., Бегичева С. В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий. *Фундаментальные исследования* 2012; 8-2: 424-7.
2. Guan T, Ma J, Li M, et al. Rapid transitions in the epidemiology of stroke and its risk factors in China from 2002 to 2013. *Neurology* 2017; 89 (1): 53-61. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004056.
3. Nikitin AS, Asratyan SA, Smirnov DS, et al. The prevalence of massive ischemic stroke in a separate regional vascular center. *Neurolog J* 2017; 22 (1): 33-6. (In Russ.) Никитин А. С., Асратян С. А., Смирнов Д. С. и др. Распространенность массивного ишемического инсульта в отдельном региональном сосудистом центре. *Неврологический журнал* 2017; 22 (1): 33-6. DOI: 10.18821/1560-9545-2017-22-1-33-36.
4. Karyakina OE, Dobrodeyeva LK, Martynova NA, et al. Application of mathematical models in clinical practice. *Human Ecology J* 2012; 7: 57-64. (In Russ.) Карякина О. Е., Добродеева Л. К., Мартынова Н. А. и др. Применение математических моделей в клинической практике. *Экология человека* 2012; 7: 57-64.
5. Akhmineyeva AKh, Polunina OS, Sevost'yanova IV, et al. Predicting the development of arterial hypertension and coronary heart disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"* 2014; 4: 29-34. (In Russ.) Ахминеева А. Х., Полунина О. С., Севостьянова И. В. и др. Прогнозирование развития артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье"* 2014; 4: 29-34.
6. Kontsevaeva AV, Shalnova SA, Suvorova EI, et al. Model for predicting cardiovascular events in the Russian population: methodological aspects. *Kardiologiya* 2016; 56 (12): 54-62. (In Russ.) Концевая А. В., Шальнова С. А., Суворова Е. И. и др. Модель прогнозирования сердечно-сосудистых событий в российской популяции: методологические аспекты. *Кардиология* 2016; 56 (12): 54-62. DOI: 10.18565/cardio.2016.12.54-62.
7. Ershov VI, Leont'yev AYu, Safronova AI, et al. To the question of the effectiveness of the algorithm for conducting a patient in the acute period of e ischemic stroke. *Vestnik Orenburg State University* 2015; 3 (178): 199-202. (In Russ.) Ершов В. И., Леонтьев А. Ю., Сафронова А. И. и др. К вопросу об эффективности алгоритма ведения больного в острейшем периоде ишемического инсульта. *Вестник Оренбургского государственного университета* 2015; 3 (178): 199-202.
8. Kalenova IE, Shmyrev VI, Boyarintsev VV, et al. Prediction of outcomes of acute ischemic stroke. *Clinical Medicine* 2013; 91 (9): 48-52. (In Russ.) Каленова И. Е., Шмырев В. И., Бояринцев В. В. и др. Прогнозирование исходов острого ишемического инсульта. *Клиническая медицина* 2013; 91 (9): 48-52.
9. Asplund K, Tuomilehto J, Stegmayr B, et al. Diagnostic criteria and quality control of the registration of stroke events in the MONICA project. *J Intern Med* 1988; 728 (S728): 26-39. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1988.tb05550.x.
10. Chan KY, Loh WY. LOTUS: An algorithm for building accurate and comprehensible logistic regression trees. *J Computational and Graphical Statist* 2004; 13 (4): 826-52. DOI: 10.1198/106186004X13064.
11. Akimzhanova AK, Khaybullin TN, Grzhibovskiy AM. Risk factors for 28-day mortality after stroke in Kazakhstan: cohort study. *Hum Ecol J* 2016; 3: 52-8. (In Russ.) Акимжанова А. К., Хайбуллин Т. Н., Гржибовский А. М. Факторы риска 28-дневной летальности после инсульта в Казахстане: когортное исследование. *Экология человека* 2016; 3: 52-8.
12. Novikova LV. Predicting the outcome of an acute period of recurrent cerebral ischemic hemispheric stroke. *Internat Neurolog J* 2017; 8 (94): 22-8. (In Russ.) Новикова Л. В. Прогнозирование исхода острого периода повторного мозгового ишемического полушарного инсульта. *Международный неврологический журнал* 2017; 8 (94): 22-8. DOI: 10.22141/2224-0713.8.94.2017120698.
13. Kotov MA. The possibilities of computed tomography in predicting the lethal outcome of stroke. *Dnevnik kazanskoj meditsinskoj shkoly* 2017; 2 (16): 76-80. (In Russ.) Котов М. А. Возможности компьютерной томографии в прогнозировании летального исхода инсульта. *Дневник казанской медицинской школы* 2017; 2 (16): 76-80.