

Прогнозування настання комбінованої критичної події пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка при їх тривалому спостереженні

А. В. Ляшенко, П. М. Бабич, Л. Г. Воронков

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» НАМН України», Київ

Вступ

Мета роботи. На основі винайдених предикторів настання комбінованої критичної події у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка розробити математичну модель індивідуального прогнозування настання комбінованої критичної події (смерть або госпиталізація) у даної когорти пацієнтів.

Матеріали і методи. У дослідженні приймало участь 134 пацієнтів з ХСН (NYHA II–IV), 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 настання комбінованої критичної події 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. Найбільш вагомими предикторами настання комбінованої події були: ІМТ, сума балів за Мінесотською анкетой (MHFLQ score), показники цитруліну та білірубину. Отримана модель прогнозування настання комбінованої критичної події у пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, є інформативною (статистика $-2 \text{ Log Likelihood}$ дорівнює 142,699) та адекватно описує ризик в залежності від змінних. В рівняння регресії ввійшли наступні змінні, та їх відповідні коефіцієнти: ПЗВД < 8,775%, ІМТ < 28,73 кг/м², сума балів за Мінесотською анкетой > 40,5 балів, рівень креатиніну > 90 мкмоль/л, рівень білірубину > 42,5 мкмоль/л. Модель характеризується наступними показниками: чутливість 76,9%, специфічність 72,9%, точність 75%.

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

Ключові слова: серцева недостатність; комбінована подія; предиктори; математична модель.

ISSN 1812-7231 Клін. інформат. і Телемед. 2019, т. 14, вип. 15, сс. 58–66. <https://doi.org/10.31071/kit2019.15.05>

Вступ

За даними епідеміологічних і клінічних досліджень хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається одним з найбільш частих ускладнень захворювань серцево-судинної системи і характеризується високим рівнем смертності та інвалідизації пацієнтів [4, 8, 14]. З огляду на дослідження, які виявили низку показників, що мають вплив на смертність хворих з ХСН [4, 6, 14], очевидно є оптимізація прогнозування перебігу хронічної серцевої недостатності на основі сучасних підходів [12, 17].

Передбачення ризиків настання комбінованої критичної події, а саме, показника «смерть або госпіталізація з приводу серцевої недостатності» вбачається доцільним, насамперед із врахуванням даних щодо тісного взаємозв'язку ризиків зазначених «кінцевих точок» у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю [1, 2, 3].

З метою вдосконалення диспансеризації хворих з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), а, також визначення доцільності застосування хірургічних методів лікування, залишається актуальним

індивідуальне прогнозування клінічного перебігу з хронічної серцевою недостатності [1].

Мета дослідження. Створення алгоритму індивідуального прогнозування настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) з приводу серцевої недостатності у пацієнтів з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Матеріал і методи

Обстежено 134 пацієнта з ХСН II–IV ФК за NYHA (класифікація Нью Йоркської Асоціації Кардіологів) з ФВ ЛШ < 40% на фоні ішемічної хвороби серця (ІХС) (77%) або дилатаційною кардіоміопатією (23%), які перебували на стаціонарному лікуванні у відділі серцевої недостатності Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України у період з 2016 р. по 2018 р.

Діагноз серцевої недостатності (СН) встановлювали у відповідності з чинними рекомендаціями Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недо-

статності на підставі даних суб'єктивних скарг та об'єктивних симптомів; при наявності патологічних змін ЕКГ, об'єктивних доказах зниженої фракції викиду лівого шлуночка у стані спокою, отриманих за допомогою ехокардіографії [5].

Медіана віку пацієнтів дорівнювала 59,5 років, серед обстежених було 113 (83%) чоловіків та 21 (15%) жінка. В дослідженні переважали хворі з ішемічною хворобою серця (77%). Відсоток пацієнтів, що перенесли інфаркт міокарду (ІМ) в анамнезі дорівнював 41%, із супутньою фібриляцією передсердь (ФП) – 49%, 28% хворих мали таку коморбідну патологію, як цукровий діабет, у 29% була виявлена анемія. Ниркова дисфункція (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м²) була виявлена у 39,5% пацієнтів. Залізодефіцитний стан за чинними критеріями діагностовано у 83 хворих (61,9%). Медіана давності ХСН становила 24 місяці.

Пацієнти включалися у дослідження у гемодинамічно стабільному (еуволемічному) стані на фоні стандартної фармакотерапії ХСН згідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності.

Обчислення виконувалися за допомогою пакету прикладних програм SPSS 13.0 і за допомогою статистичних функцій програми MS Excel. Рівень значущості для статистичних критеріїв було взято рівним 0,05.

Результати та їх обговорення

Пошук і оцінка предикторів комбінованої точки у даній роботі здійснювався в залежності від характеру змінних, що були кандидатами в якості предикторів. Усього аналізувалося 70 показників клінічного стану пацієнтів, їх інструментально-лабораторного обстеження, а також їх анкетування (якість життя, когнітивний статус, рівень депресивних проявів, рівень побутової активності) [7, 13, 16].

Пошук таких предикторів з метою прогнозування комбінованої кінцевої точки для кількісних змінних здійснювався у два етапи. На першому етапі для періоду спостереження розглядалася змінна, що відповідала настанню події кінцевої точки, яка була категоріальною і мала дві категорії (1 – подія не настала; 2 – подія настала).

У наступному пошук предикторів здійснювався за допомогою кластерного аналізу за двома змінними. Першою змінною

було взято категоріальну змінну, що відповідала комбінованій кінцевій точці (категорії: «подія не настала» та «подія настала»). У якості другої змінної аналізувалися усі можливі кількісні змінні, які були кандидатами у предиктори. В результаті дані розподілялися на два кластери. До одного кластеру відносилися пацієнти, в яких ймовірність настання події була малою, а до другого, пацієнти в яких ймовірність настання події була великою. Метрикою, яку було використано для оцінки відстані між кластерами, було взято статистику χ^2 -квадрат, скориговану за допомогою поправки Yates [13, 18]. Для цього, покроково, для кількісної змінної, що аналізувалася, вибиралося граничне значення (з тих що були одержані в результаті спостереження) і виконувалося перетворення цієї змінної у категоріальну за шкалою, наведеною у табл. 1.

Надалі застосовувався критерій χ^2 -квадрат Pearson з поправкою Yates. Вибір найкращого розподілу даних на два кластери робився за максимальним значенням статистики χ^2 -квадрат з урахуванням експертної оцінки одержаних результатів.

В процесі аналізу дані представлялися у вигляді таблиці спряженості (2 × 2), яка мала наступний вигляд (табл. 2).

Крім того, обчислювалося p – значення істотності відмінностей між кластерами та відношення шансів з 95% довірливим інтервалом (ДІ), як пряме (відношення шансів у підгрупі з вищою ймовірністю настання комбінованої події до шансів у підгрупі з меншою ймовірністю настання комбінованої події), так і зворотне. Шанси обчислювалися як шанси суб'єкта зі значеннями менше граничного значення до шансів зі значеннями більше граничного значення, мали більшу ймовірність не настання комбінованої події в порівнянні з меншою ймовірністю настання комбінованої події [10, 11, 15].

При аналізі факторів, пов'язаних з підвищенням ризику настання комбінованої події, було виявлено, що зниження фракції викиду лівого шлуночка, індексу маси тіла (ІМТ), потікзалежної вазодилатації (ПЗВД), систолічного артеріального тиску (САТ) призводить до зростання ймовірності настання комбінованої критичної події. В той же час, зниження суми балів Мінесотської анкети достовірно асоціюється із зменшенням ризику настання комбінованої події. За отриманими даними, зростання рівнів креатиніну, швидкості клубочкової фільтрації, білірубіну, аланінамінотрансферази (АЛТ) також достовірно зменшувало ризик настання смерті/госпіталізації пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою

Табл. 1. Опис категоріальної шкали змінної, яка є кандидатом у предиктори.

Категорія	Опис категорії
Значення менше граничного значення або дорівнює	Якщо значення кількісної змінної, що аналізується, менше обраного на поточному кроці кластерного аналізу граничного значення або йому дорівнює
Значення більше граничного значення	Якщо значення кількісної змінної, що аналізується, більше обраного на поточному кроці аналізу граничного значення

Табл. 2. Спряженості ознак, що застосовувалися для пошуку предикторів виживаності, розрахунку критерію χ^2 -квадрат Pearson та відношення шансів.

Категорії кількісної змінної, що аналізується	Статус хворого	
	Помер	Живий
Значення менше граничного значення або йому дорівнює	a	b
Значення більше граничного значення	c	d

фракцією викиду лівого шлуночка. У той же час, наявність більш високих рівнів азоту сечовини, цитруліну та NTproBNP (N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону) у плазмі буде асоціюватися із збільшенням вірогідності настання комбінованої критичної події.

Як видно з табл. 3, найбільш вагомими предикторами були: індекс маси тіла, сума балів за Мінесотською анкетой (MHFLQ score), показники цитруліну та білірубину. Статистично значущого зв'язку між ризиком настання комбінованої критичної події та іншими показниками не було.

В якості основного алгоритму прогнозування використовувався інформаційний метод прогностичної оцінки подій [9, 18, 19].

В результаті проведеної роботи були отримані референтні значення факторів, які впливають на настання кінцевої комбінованої точки у пацієнтів даної групи в залежності від терміну спостереження.

Для побудови математичної моделі прогнозування кінцевої комбінованої точки було використано метод логістичної регресії, яка постулюється наступним чином:

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

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

$$\text{Logit}(P) = a + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_kx_k,$$

де x_i – i -та незалежна змінна ($i = 1, 2, 3 \dots, k$);

$\text{Logit}(P)$ – передбачене значення $\text{logit}(p)$;

a – константа;

b_1, b_2, \dots, b_k – оцінки коефіцієнтів логістичної регресії.

Інтерпретація результатів здійснювалася за формулою:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-\text{Logit}(P)}} \quad (2)$$

Вихідні дані були розділені за допомогою випадкового вибору з використанням генератора випадкових чисел на навчальну і перевіральну матриці. В навчальну матрицю було включено 100 пацієнтів, а до перевіркової – 34 пацієнта.

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

Табл. 3. Предиктори настання комбінованої критичної події у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Показник	Межові значення	Хі-квадрат	p	ВШ 1	Нижня межа	Верхня межа	ВШ 2	Нижня межа	Верхня межа
Білірубин, мкмоль/л	42,5	10,750	0,001	0,192	0,072	0,515	5,209	1,943	13,966
MHFLQ score	40,5	10,267	0,001	3,914	1,737	8,822	0,255	0,113	0,576
ІМТ, кг/м ²	28,73	10,604	0,001	0,283	0,136	0,590	3,533	1,695	7,365
Цитрулін, ммоль/л	111,5	8,945	0,003	3,393	1,569	7,336	0,295	0,136	0,637
NTproBNP, пг/дцл	818,51	6,039	0,014	3,267	1,333	8,008	0,306	0,125	0,750
ПЗВД, %	8,775	7,133	0,008	0,311	0,137	0,705	3,218	1,419	7,298
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	57,5	7,835	0,005	0,333	0,160	0,695	3	1,439	6,254
САТ, мм рт ст	130	6,741	0,009	0,343	0,159	0,738	2,919	1,355	6,289
Азот сечовини, ммоль/л	2,3	6,505	0,011	2,627	1,302	5,301	0,381	0,189	0,768
ФВ ЛШ, %	30	5,594	0,018	0,4	0,196	0,816	2,5	1,225	5,102
АЛТ, ммоль/л	21	5,206	0,023	0,406	0,196	0,839	2,466	1,192	5,099
Креатинін, мкмоль/л	90	10,068	0,002	3,759	1,7	8,315	0,266	0,120	0,588

де: ВШ – відношення шансів; MHFLQ score – сума балів Мінесотської анкети; ІМТ – індекс маси тіла; ПЗВД – потікзалежна вазодилатація; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; АЛТ – аланінамінотрансфераза.

В результаті на навчальній матриці було отримано наступну логістичну модель:

Змінні (предиктори)	Коефіцієнт B	Стандартна помилка	Статистика Вальда	Ступені свободи	p	EX (B)	95,0% ДІ для EX (B)	
							Нижня межа	Верхня межа
ПЗВД	-0,963	0,483	3,982	1	0,046	0,382	0,148	0,983
ІМТ	-1,191	0,431	7,638	1	0,006	0,304	0,131	0,707
Сума балів за Мінесотською анкету	1,010	0,483	4,364	1	0,037	2,744	1,064	7,076
Креатинін	0,910	0,468	3,770	1	0,052	2,483	0,991	6,220
Білірубін	-1,899	0,563	11,365	1	0,001	0,150	0,050	0,452
Constant	-0,207	0,551	0,141	1	0,707	0,813		

де: ПЗВД – потікзалежна вазодилатація; ІМТ – індекс маси тіла; Коефіцієнт B – ймовірність настання смерті в залежності від величини предиктора; EX (B) – ймовірність виживання пацієнта в залежності від величини предиктора.

Результати аналізу якості отриманої моделі наведено у табл. 4. Результати оцінки передбачення подій з використанням перевіряльної матриці наведено у класифікаційній табл. 6.
Результати оцінки якості передбачення подій за моделлю на навчальній матриці наведено у табл. 5.

Табл. 4. Аналіз якості математичної моделі.

Математична модель			
Крок	-2 Log likelihood (відношення правдоподібності)	Cox&Snell R Square (інформативність)	Nagelkerke R Square (інформативність)
5	142,699	0,273	0,365

Табл. 5. Оцінка якості передбачення подій за моделлю.

Класифікаційна таблиця				
Події, що спостерігалися в дослідженні		Передбачені за моделлю		Відсоток правильних
		Настання події протягом періоду спостереження		
		Не настала	Настала	
Настання події протягом періоду спостереження	Не настала	35	12	74,47%
	Настала	13	40	75,47%
Загальний відсоток				75,00%
Порогове значення 0,500				

Табл. 6. Оцінка передбачення подій з використанням перевіряльної матриці.

Класифікаційна таблиця				
Ті, що спостерігалися в дослідженні		Передбачені за моделлю		Відсоток правильних
		Настання події протягом періоду спостереження		
		Не настала	Настала	
Настання події протягом періоду спостереження	Не настала	12	4	75,00%
	Настала	4	14	77,78%
Загальний відсоток				76,47%
Порогове значення 0,500				

Дане рівняння можна представити у вигляді:

$$\text{Logit}(P) = -0,207181 - 0,963257 \times \text{ПЗВД}_{8775} - 1,190905 \times \text{ІМТ}_{2873} + 1,009566 \quad (3)$$

Приклад розрахунку для конкретного пацієнта за даною математичною моделлю наведено у табл. 7.

Ґрунтуючись на результатах, наведених у таблиці вище, ймовірність настання події, що визначена у комбінованій кінцевій точці, для даного пацієнта невелика і становить 0,18974.

Результати прогнозування щодо настання (або не настання) певної події за допомогою певного тесту (прогностичної моделі) можна представити за допомогою табл. 8. В якості тесту

«золотого стандарту» використані раніше отримані за допомогою інших методів дані.

Результати оцінки інформативності розробленого алгоритму за показниками чутливості, специфічності та точності, які обчислювалися за загальноприйнятими формулами [18, 19], надані у табл. 9.

Отримані результати відкривають перспективи лікувально-діагностичних заходів у хворих із серцевою недостатністю. Пацієнти з прогнозованим настанням комбінованої критичної події впродовж найближчих 2-х років спостереження вимагають більш активного диспансерного спостереження із можливим залученням хірургічних методів лікування.

Табл. 7. Приклад розрахунку для пацієнта за математичною моделлю.

Пацієнт	Показник	<i>b</i>	Вихідне значення	Кодоване значення	Результат $b_i x_i$
1	ПЗВД (гр. знач. 8,775%)	-0,963	14,63	1	-0,9633
	ІМТ (гр. знач. 28,73кг/м ²)	-1,191	34,1	1	-1,1909
	Сума балів за Мінесотською анкетой (гр. знач. 40,5 балів)	1,010	18	0	0
	Креатинін (гр. знач. 90 мкмоль/л)	0,910	91	1	0,90962
	Білірубін (гр. знач. 42,5 мкмоль/л)	-1,899	15	0	0
	Константа	-0,207			-0,207
	Logit(P)				-1,4517
	<i>p</i>				0,18974
Гранічне значення 0,5					

де: *b* – коефіцієнт логістичної регресії; $b_i x_i$ – оцінки коефіцієнтів логістичної регресії;

Logit(P) – передбачене значення logit(*p*); *p* – ймовірність того, що пацієнт буде віднесений до певної групи.

Табл. 8. Результати прогнозування щодо настання певної події.

Результати, одержані за допомогою прогностичної моделі	Тест «золотого стандарту» (істинні дані)		Всього
	Подія настала	Подія не настала	
Подія настала	a	b	a+b
Подія не настала	c	d	c+d
Всього	a+c	b+d	n=a+b+c+d

Табл. 9. Результати обчислень.

Параметр, за яким виконано тестування	Результати, отримані за моделлю	Тест «золотого стандарту»		Всього	Чутливість %		Специфічність, %		Точність, %	
		Подія настала	Подія не настала		Se, %	sp, %	Sp, %	sp, %	Ac, %	sp, %
Настання події	Подія настала	40	13	53	76,92	5,84	72,92	6,41	75,00	4,33
	Подія не настала	12	35	47						
	Всього	52	48	100						

де: Sp – чутливість; Se – специфічність; Ac – точність; sp – стандартна помилка.

Висновки

1. Предикторами настання комбінованої критичної події (госпіталізація або смертельні наслідки) у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка є наступні показники: ФВ ЛШ менша за 30%, ПЗВД менша за 8,775%, ІМТ менший за 28,73 кг/м², САТ менший за 130 мм рт ст, рівень ШКФ менший за 57,5 мл/хв/1,73 м², азот сечовини більший за 2,3 ммоль/л, рівень цитруліну більший за 111,5 ммоль/л, рівень NTproBNP більший за 818,51 пг/дцл, рівень креатиніну, більший за 90 ммоль/л, рівень АЛТ менший за 21 ммоль/л, рівень білірубину менший за 42,5 мкмоль/л, а також відповідні показники за анкетами MHFLQ.

2. Розроблений оригінальний математичний алгоритм індивідуального прогнозування настання комбінованої критичної події (госпіталізація з приводу серцевої недостатності або смертельний наслідок) пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка впродовж 27,5 міс спостереження характеризується достатньою інформативністю, а саме – чутливість 76,9%, специфічність 72,9%, точність 75%.

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

Література

1. Abrahamsson P., Swedberg K., Borer J. S. Risk following hospitalization in stable chronic systolic heart failure. *Eur. J. Heart failure*. 2013, vol. 15, pp. 885–891. doi:10.1093/eurjhf/hft032
2. Barretto A. C., Del Carlo C. H., Cardoso J. N. Hospital readmissions and death from Heart Failure — rates still alarming. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2008, vol. 91(5), pp. 335–341. doi: 10.1590/s0066-782x2008001700009
3. Berry G., Murdoch D. R. Mc Murray Economics of chronic heart failure. *Eur. J. Heart Failure*, 2001, vol. 3., pp. 283–291. doi: 10.1016/s1388-9842(01)00123-4
4. Chin B. S., Davie S. M., Lip G. Y. Heart failure in practice. London: *Royal Society of Medicine Press Ltd*, 2002, p.76.
5. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur. J. Heart Failure*, 2016, №10 (10), pp. 933–989. doi:10.1016/j.ejheart.2008.08.005
6. Kannel W. B. Incidence and epidemiology of heart failure/ W. B. Kannel. *Heart Fail review*, 2000, vol. 5(2), pp. 167–173. doi: 10.1023/A:1009884820941
7. Levy W. C., Mozaffarian D., Linker D. T. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*, 2006, vol. 113(11), pp. 1424–1433. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102
8. Беленков Ю. Н. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса. *Consilium medicum*, 2002, № 3, сс. 112–114.
9. Быков И. В., Иткин Г. П. Принципы построения математической модели для исследования взаимодействия нососов непрерывного потока и сердечнососудистой системы. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*, 2013, № 3, 64 с.
10. Воронков Л. Г., Паращенко Л. П., Яновський Г. В. Предиктори якості життя у хворих з хронічною серцевою недостатністю III функціонального класу за NYHA. *Серце і судини*, 2009, №1, сс. 81–85.
11. Воронков Л. Г., Ткач Н. А., Дець Г. Д. Предиктори виживання хворих з хронічною серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка для різних термінів прогнозування, за даними трирічного проспективного спостереження. *Серце і судини*, 2008, №2, сс. 27–32.
12. Воронков Л. Г. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз даних популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження. *UNIVERS. Серцева недостатність*, 2012, № 2, сс. 6–13.
13. Кендолл М. Дж., Стьюарт А. Многомерный статистический анализ и временные ряды. М.: Наука, 1976, 347с.
14. Коваленко В. М., Корнацький В. М. Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу. *Аналітично-статистичний посібник*, 2013, 239 с.
15. Кошелева Н. А., Ребров А. П. Современные алгоритмы оценки индивидуального риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической сердечной. *Фундаментальные исследования*, 2011, № 11 (2), сс. 312–315.
16. Кузьмин А. Г., Горбунов В. В., Сепп А. В., Кузьмина О. В. Клинические и морфологические маркеры неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности. *Дальневосточный медицинский журнал*, 2014, N 2, сс. 6–9.
17. Кульбах С. Теория информации и статистика. М.: Наука, 1967, 326 с.
18. Реброва О. Ю. Статистичний аналіз медичних даних. Застосування пакету прикладних програм STATISTICA. М.: *Медіф Сфера*, 2002, 305 с.
19. Сергиенко В. И., Бондарева И. Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: *Гэотар Медицина*, 2000, 256с.

Прогнозирование наступления комбинированного критического события пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка при их долгом наблюдении

А. В. Ляшенко, П. М. Бабич, Л. Г. Воронков

ГП Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н. Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев

Резюме

Цель работы. На основе определенных предикторов наступления комбинированного критического события у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка разработать математическую модель индивидуального прогнозирования наступления комбинированного критического события (смерть или госпитализация) у данной когорты пациентов.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 134 пациента с ХСН (NYHA II–IV) и ФВ ЛЖ < 40%, которым проводилось обследование согласно рекомендациям по диагностике и лечению СН Европейского общества кардиологов и соответствующим рекомендациям Ассоциации кардиологов Украины. Оценка влияния клинико-демографических и других параметров на наступление комбинированного критического события было выполнено с помощью регрессионного анализа Кокса с использованием программы SPSS 13.0. Структура сравнения формировалась с помощью алгоритма последовательного поэтапного введения объяснительных переменных (ковариант) и их взаимодействий. В качестве метода поэтапного введения был использован метод «Forward Stepwise (Conditional LR)» («Поступательное введение с использованием условного соотношения правдоподобности»).

Результаты исследования. Наиболее весомыми предикторами наступления комбинированного критического события были: ИМТ, сумма баллов по Миннесотской анкете (MHFLQ score), показатели цитрулина и билирубина. Полученная модель прогнозирования наступления комбинированного критического события у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ есть информативной (статистика $-2 \text{ Log Likelihood}$ составляет 142,699) и адекватно описывает риск в зависимости от переменных. В сравнительную регрессию вошли следующие показатели и их соответствующие коэффициенты: ПЗВД < 8,775%, ИМТ < 28,73 кг/м², сумма баллов по Миннесотской анкете > 40,5 баллов, уровень креатинина > 90 мкмоль/л, уровень билирубина > 42,5 мкмоль/л. Модель характеризуется следующими показателями: чувствительность 76,9%, специфичность 72,9%, точность 75%.

Выводы. Полученные результаты открывают перспективы оптимизации лечебно-диагностических мероприятий у больных с сердечной недостаточностью. Индивидуальное прогнозирование протекания СН может быть использовано для своевременного формирования соответствующих групп и их активного диспансерного наблюдения.

Ключевые слова: сердечная недостаточность; комбинированное событие; предикторы; математическая модель.

Prediction of a combined critical event in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction for long observation

A. V. Lyashenko, L. H. Voronkov, P. N. Babych

National Scientific Center «Institute of Cardiology named after Acad. N. D. Strazhesko «NAMS of Ukraine», Kiev

e-mail: Lyashenko2007@ukr.net

Abstract

Aim. To make a mathematical model of individual combined endpoint (death or HF hospitalization) in patients 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. 134 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 combined endpoint of patients 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. Plasma levels of bilirubin and citrullin as well as BMI and MHFLQ score are the strong predictors of critical event (death or HF hospitalization) in CHF with redLVEF. The obtained model for predicting of critical event in patients with CHF and reduced LVEF is informative (statistics -2 LogLikelihood is equal 142,699) and adequately describes the risk depending on the variables. The regression equation includes the following changes, and their respective coefficients: FMVR <8,775%, BMI <28,73 kg/m², MHFLQ score >40,5, creatinine >90 mkmol/l, bilirubin <42,5 mkmol/l. The model is characterized by the following indicators: sensitivity 76,9%, specificity 72,9%, accuracy 75%.

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

Key words: Heart failure; Critical event; Predictors; Mathematical model.

©2019 Institute Medical Informatics and Telemedicine Ltd, ©2019 Ukrainian Association for Computer Medicine, ©2019 Kharkiv medical Academy of Postgraduate Education. Published by Institute of Medical Informatics and Telemedicine Ltd. All rights reserved.

ISSN 1812-7231 *Klin. inform. telemed.*, 2019, vol. 14, iss. 15, pp. 58–66. <https://doi.org/10.31071/kit2019.15.05>
http://kit-journal.com.ua/en/index_en.html

References (19)

Reference

1. Abrahamsson P., Swedberg K., Borer J. S. Risk following hospitalization in stable chronic systolic heart failure. *Eur. J. Heart failure*. 2013, vol. 15, pp. 885–891. doi:10.1093/eurjhf/hft032
2. Barretto A. C., Del Carlo C. H., Cardoso J. N. Hospital readmissions and death from Heart Failure - rates still alarming. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2008, vol. 91 (5), pp. 335–341. doi: 10.1590/s0066-782x2008001700009
3. Berry G., Murdoch D. R. Mc Murray Economics of chronic heart failure. *Eur. J. Heart Failure*, 2001, vol. 3, pp. 283–291. doi: 10.1016/s1388-9842(01)00123-4
4. Chin B. S., Davie S. M., Lip G. Y. Heart failure in practice. London: *Royal Society of Medicine Press Ltd*, 2002, p. 76.
5. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur. J. Heart Failure*, 2016, no. 10 (10), pp. 933–989. doi:10.1016/j.ejheart.2008.08.005
6. Kannel W. B. Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail review*, 2000, vol. 5 (2), pp. 167–173. doi: 10.1023/A:1009884820941
7. Levy W. C., Mozaffarian D., Linker D. T. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*, 2006, vol. 113 (11), pp. 1424–1433. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102
8. Belenkov Yu. N. Epidemiological studies of heart failure: state of the issue. *Consilium medicum*, 2002, no. 3, pp. 112–114. (In Russ.).
9. Bykov I. V., Itkin G. P. The principles of constructing a mathematical model for the study of the interaction of nasal continuous flow and cardiovascular system. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov* [Bulletin of Transplantology and Artificial Organs], 2013, no. 3, 64 p.
10. Voronkov L. H., Parashchenyuk L. P., Yanovs'kyy H. V. Predictors of quality of life in patients with chronic NYHA functional class III heart failure. *Zh Sertse i sudyny* [Heart and Vessels], 2009, no. 1, pp. 81–85. (In Ukr.).
11. Voronkov L. G., Tkach N. A., Child G. D. Predictors of survival of patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction for different prognosis terms, according to a three-year prospective follow-up. *Zh Sertse i sudyny* [Heart and Vessels], 2008, no. 2, pp. 27–32. (In Ukr.).
12. Voronkov L. G. Patient with CHF in Ukraine: analysis of patient population examined in the first national UNIVERS section trial. *Sertseva nedostatnist'* [Heart Failure], 2012, no. 2, pp. 6–13. (In Ukr.).
13. Kendoll M. Dzh., Styuart A. *Mnogomernyy statisticheskiy analiz i vremennyye ryady* [Multivariate statistical analysis and time series.]. M., Nauka Publ. 1976. 347 p. (In Russ.).
14. Kovalenko V. M., Kornats'kyy V. M. Medyko-sotsial'ni aspekty khvorob systemy krovoobihu. *Analitichno-statystychnyy*

- posibnyk [Medico-social aspects of the circulatory system diseases. Analytical and Statistical Manual, 2013, 239 p.]. 2013. 239 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 disease. *Fundamental'nyye issledovaniya* [Basic Research], 2011, no. 11 (2), pp. 312–315. (In Russ.).
 16. Kuzmin A. G., Gorbunov V. V., Sepp A. V., Kuzmina O. V. Clinical and morphological markers of the adverse course of chronic heart failure. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* [Far Eastern Medical Journal], 2014, no. 2, pp. 6–9. (In Russ.).
 17. Kulbakh S. *Teoriya informatsii i statistika* [Theory of Information and Statistics.]. M., Nauka Publ. 1967. 326 p. (In Russ.).
 18. Rebrova O. Yu. *Statistichniy analiz medichnikh danikh. Zastosuvannya paketu prikladnikh program STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application package]. M., Medifa Sfera Publ., 2002, 305 p. (In Ukr.).
 19. Sergiyenko V. I. Bondareva I. B. *Matematicheskaya statistika v klinicheskikh issledovaniyakh* [Mathematical statistics in clinical studies]. M.: Goetar Meditsina Publ., 2000. 256 p. (In Russ.).

Листування

ст.н.с. **А. В. Ляшенко**

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

вул. Народного Ополчення, Київ, 03151, Україна

тел.: +380 (50) 903 59 78

ел. пошта: Lyashenko2007@ukr.net