SECTION VI. MODELING

Шевелин М.С., Иванов А.А., Жданов А.И., Брежнев А.С.

**Разработка модели индивидуального прогнозирования риска развития
тромботических осложнений при хирургическом лечении аневризм брюшной
аорты**

*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени
Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения РФ
(Россия, Воронеж)*

doi 10.18411/gq-31-07-2020-07

idsp sciencerussia-31-07-2020-07

Аннотация

В статье представлены данные оригинального исследования по прогнозированию риска развития тромботических осложнений после хирургического лечения аневризм брюшного отдела аорты. С этой целью создана и реализована соответствующая программа исследования. В предоперационном периоде произведено обследование репрезентативной выборки тематических пациентов. Выделен комплекс факторов риска по развитию послеоперационных тромботических осложнений – тромбозов глубоких вен и тромбозов браншей протеза. В послеоперационном периоде определена фактическая вероятность их развития, выявлена диагностическая информативность (прогностическая значимость) оцениваемых периоперационных факторов риска. На основе наиболее значимых факторов разработана прогностическая математическая модель, позволяющая определять по их наличию и сочетанию высокий или низкий уровень риска развития осложнений. Работоспособность модели была проверена путем сравнения полученных клинических данных с результатами численного прогнозирования. Выявлен высокий уровень работоспособности. Верификация показала высокий уровень адекватности модели. Ее использование позволяет дифференцировать тематических пациентов на группы высокого, среднего и низкого риска по развитию послеоперационных тромботических осложнений. В соответствии с этим появилась возможность выбора рекомендации по использованию «стандартных» или «усиленных» программ антитромботической профилактики для каждого конкретного пациента. Полученные результаты имеют высокий уровень статистической значимости, что, в свою очередь, позволяет рекомендовать их к рассмотрению к использованию в практике сосудистой хирургии на этапе планирования операций по поводу аневризм брюшного отдела аорты и составления программ профилактики послеоперационных тромботических осложнений.

Ключевые слова: брюшной отдел аорты, аневризмы, послеоперационные тромботические осложнения, риск, прогнозирование, модель.

Актуальность. Аневризмы брюшного отдела аорты продолжают представлять актуальную проблему в структуре современной хирургической патологии. Относительная частота встречаемости, неизбежность летального исхода при отсутствии полноценной и своевременной коррекции и хирургическая направленность лечения создают эту ситуацию [1-3, 5, 6]. При этом хирургическая операция является единственным и безальтернативным способом эффективного лечения этих состояний [1, 2, 4]. Однако, любые хирургические вмешательства по поводу аневризм брюшного отдела аорты (резекция аневризмы с последующим протезированием аорты, эндопротезирование аорты) чреваты развитием *послеоперационных тромботических осложнений* (тромбозов глубоких вен, тромбозов браншей протеза), являющихся

жизнеугрожающими состояниями, трудно поддающимися коррекции и способных нивелировать результаты проведенного сложного хирургического лечения [1, 4]. Такая ситуация требует применения и совершенствования мероприятий антитромботической профилактики. «Стандартные» методы и программы в этом направлении имеют подтвержденный высокий уровень эффективности [7], однако, количество тромботических осложнений после операций по поводу аневризм брюшного отдела аорты все еще остается статистически значимым [2, 4]. С другой стороны, возможно применение различных вариантов т.н. «усиленных» методик и профилактических программ, но при их «использовании в каждом случае» такой подход неизбежно повышает техническую сложность и снижает экономическую лечения и мониторинга его эффективности, а также в статистическом большинстве случаев оказывается нецелесообразным, т.к. тромботические осложнения в условиях даже обычной профилактики развиваются у меньшинства пациентов [4]. Перспективным «выходом» из сложившейся ситуации может явиться сбалансированный подход к выбору вида и объема антитромботической профилактики: «стандартное» лечение при низкой, «усиленное» – при высокой вероятности развития осложнений. Однако, для его реализации необходимо подтвержденное представление о вероятности риска развития тромботических осложнений у конкретного пациента или, в худшем случае, наличие информативных данных о том, «чем этот риск определяется» [8, 9, 10]. До настоящего времени оценка указанной вероятности, т.е. диагностика групп риска тромботических осложнений, для описываемых пациентов продолжает составлять неразрешенную проблему. Среди практикующих специалистов существует гипотетическое мнение о том, что риск развития осложнений во многом определяется наличием у конкретного пациента определенных сопутствующих периоперационных факторов. Независимые данные указывают на повышение частоты развития тромбозов, например, при наличии перегибов баншей протеза, коагулопатий, пристеночного тромбообразования, хронической сердечной недостаточности, мерцательной аритмии, выраженного атеросклероза сосудов нижних конечностей и технических недостатков эндопротезирования. Тем не менее, четких статистических исследований по влиянию каких-либо факторов на развитие осложнений, тем более – по разработке на их основе прогностических моделей, позволяющих относительно точно оценить уровень риска их возникновения у конкретного пациента, не произведено. С целью решения обозначенной проблемы на уровне реализации прогнозирования риска развития тромботических осложнений выполнено настоящее исследование.

Цель: осуществить диагностику группы риска и получить возможность прогнозирования развития тромботических осложнений после операций эндопротезирования брюшного отдела аорты по комплексу информативных клинико-патогенетических факторов.

Материалы и методы: в течение всего времени выполнения исследования (8 лет) было обследовано 300 пациентов, прооперированных по поводу аневризм брюшного отдела аорты. По факту развития тромботических осложнений произведена стратификация исходной выборки пациентов на 2 подгруппы: «без осложнений» – 89,33% (268 чел.) и «с осложнениями» – 10,67% (32 чел.). В качестве вероятных причин развития осложнений проведен анализ 30 соматических и медико-социальных периоперационных факторов у каждого конкретного пациента. Алгоритм оценки информативности предполагаемых факторов риска включил 5 этапов.

Этап 1: «Расчет требуемого объема выборок». В связи с тем, что одной из основных задач при выявлении факторов риска тромботических осложнений являлось определение частоты их встречаемости в группе пациентов, прооперированных по поводу аневризм брюшного отдела аорты, для расчета требуемого объема выборки использовалась формула (1) по Меду В.А. и Токмачеву М.С. (2007) [11]:

$$n = \frac{t^2 \omega (1 - \omega)}{\Delta_{\omega}^2} \quad (1)$$

где:

n – объем выборки;

ω – частота встречаемости признака;

t – t -статистика Стьюдента ($t=1,96$ при доверительной вероятности 0,95);

Δ_{ω} – предельная ошибка.

Этап 2: «Приведение качественных значений к количественному виду». С этой целью использовался алгоритм аналогово-цифрового преобразования по Чопорову О.Н. с соавт. [12, 16], включающий: 1) метод априорного ранжирования, основанный на экспертных оценках, проверку их достоверности с помощью W -коэффициента конкордации Кендала и проверку его достоверности с помощью χ^2 - критерия Пирсона; 2) формулы вычисления численной оценки градаций качественного показателя и их нормировки [12]. В результате лингвистические значения показателей (градаций факторов риска) были преобразованы в численные оценки и нормированные цифровые значения. Нормированные значения были использованы для реализации моделирования.

Этап 3: «Оценка информативности периоперационных факторов риска и построение прогностической модели». Для этого были применены: 1) оценка прогностической ценности факторов риска с помощью критерия Кульбака С. в модификации Гублера Е.В. и Генкина А.Л. (1970) [13]; 2) построение моделей на основе методики пассивного эксперимента, основанного на уже имеющихся первичных данных и методе регрессионного анализа [8, 9, 12].

Для оценки прогностической ценности факторов риска развития тромботических осложнений, на основе закодированной информации о факторах риска испытуемых, были рассчитаны следующие статические показатели:

- $J_i(K)$ – прогностическая ценность факторов риска по критерию Кульбака;
- $R_i(K)$ – ранг (место) фактора риска в зависимости от его прогностической ценности, рассчитанной по критерию Кульбака;
- χ^2 – критерий Пирсона для оценки значимости статистического различия тестовой и контрольной групп по факторам риска;
- p – вероятность нулевой гипотезы (достоверность статистического различия).

Для использования регрессионного анализа выполнялись следующие необходимые предпосылки [8, 12]:

- все опыты были проведены независимо друг от друга в том смысле, что случайности, вызвавшие отклонение отклика от закономерности в одном опыте, не оказывали влияния на подобные отклонения в других опытах;
- статистическая природа этих случайных составляющих оставалась неизменной во всех опытах; исключались основные причины существования факта недостоверности медицинской информации – это: 1) отсутствие возможности обеспечения объективности оценок; 2) трудность или невозможность количественной оценки качественных показателей; 3) ошибки записи данных;
- показатели, вошедшие в уравнение регрессии в качестве независимых переменных были, не связаны друг с другом.

Для минимизации информативной параметрической избыточности был использован метод «дискретных корреляционных плеяд» [14, 15], суть которого заключается в формировании плеяд параметров со значимым признаком сходства и

последующей заменой этих плеяд на единственный (головной) параметр, обладающий наибольшим весом по отношению к прочим. В результате выделялся минимальный набор наиболее значимых факторов риска, достаточно полно описывающих периоперационную ситуацию в целом.

При решении задачи прогнозирования показателей Y , представляющих собой численную оценку качественной переменной, которая принимает одно из двух возможных значений «0» или «1» (в настоящем исследовании – это факт наличия осложнения), использование простой регрессионной модели нецелесообразно, так как при этом могут возникнуть сложности с интерпретацией полученного таким образом регрессионного значения (прогноз в этом случае может быть больше единицы или вообще отрицательным). В этой связи для прогнозирования значений подобных показателей использовалась специальная регрессионная модель, представляющая собой модель бинарного выбора (т.н. логистическая модель), которая имеет следующий общий вид (2) [12]:

$$Y = \frac{e^{b_0 + b_1 x_1 + \dots + b_i x_i + \dots + b_K x_K}}{1 + e^{b_0 + b_1 x_1 + \dots + b_i x_i + \dots + b_K x_K}} \quad (2)$$

Этап 4: «Верификация модели». Проверка адекватности модели, которая является одной из важнейших процедур регрессионного анализа, была связана с тем, что в итоге необходима максимальная уверенность в том, что применение построенной модели на практике даст положительный результат. Она проводилась независимых группах [8, 9, 12].

Представление результатов: на этапе построения модели – уравнение логистической регрессии, на этапе верификации модели – таблица количественных значений результатов.

Статистическая обработка полученных результатов производилась с помощью персонального компьютера с программным обеспечением Stat Soft Statistica 6.0.

Результаты. было установлено, что наиболее значимыми факторами риска развития послеоперационных тромботических осложнений явились следующие 7, отобранные на основании информативности для построения прогностической модели: X_1 – перегибы бандажей протеза; X_6 – коагулопатия; X_{14} – пристеночное тромбообразование; X_{19} – хроническая сердечная недостаточность; X_{21} – мерцательная аритмия; X_{25} – выраженный атеросклероз сосудов нижних конечностей; X_{26} – технические недостатки эндопротезирования (явившиеся соответствующими параметрам $J_i(K)$ от 0,20 до 0,51, $R_i(K)$ от 1 до 10, χ^2 от 3,89-28,20 при фактическом значении p от 0,049081 до 0,000232).

На основе выделенных медико-социальных факторов риска были построена следующая модель прогнозирования риска развития послеоперационных тромботических осложнений («postoperative thrombotic complications») (Y_{PTC}):

$$Y_{PTC} = \frac{e^{reg}}{1 + e^{reg}}$$

$$reg = -1,4847 + 1,0378452 * X_1 + 0,418134 * X_6 + 0,425312 * X_{14} + 0,387728 * X_{19} + 0,406812 * X_{21} + 0,454228 * X_{25} + 0,414235 * X_{26}$$

Шкала для оценки – вероятность развития тромботических осложнений: 0,00-0,29 – низкая; 0,30-0,69 – «средняя»; 0,70-1,00 – высокая.

На основе построенной модели появилась возможность прогнозирования развития исследуемых урологических заболеваний на основе выделенных медико-социальных факторов риска.

Результаты верификации модели показали следующее:

- среди пациентов с наличием осложнений прогноз, определяющий среднюю и высокую степень риска, был получен в 87,5% случаев;
- среди пациентов с отсутствием осложнений прогноз, определяющий низкую степень риска, был получен в 73,13% случаев;
- среди пациентов с наличием осложнений прогноз, определяющий, тем не менее, низкую степень риска, был получен в 12,5% случаев;
- среди пациентов с отсутствием осложнений прогноз, определяющий, тем не менее, высокую и среднюю степень риска, был получен в 15,67% случаев.

Таким образом, общая ошибка прогноза развития тромботических осложнений при использовании разработанной модели составила 24,4%, точность модели, соответственно, – 75,6%.

Обсуждение. Полученные результаты позволили реализовать прогнозирование развития тромботических осложнений у пациентов после операций по поводу аневризм брюшного отдела аорты по факторам риска. Следует констатировать, что выделенные периоперационные характеристики пациентов, прооперированных по поводу аневризм брюшного отдела аорты, являются факторами риска, которые рекомендуется учитывать специалистам с целью прогнозирования и анализа риска развития тромботических осложнений, что является показанием для своевременной интенсификации мероприятий антитромботической профилактики. Созданная на основе этих факторов прогностическая модель обладает высоким уровнем адекватности и работоспособности. Ее применение позволяет достаточно достоверно дифференцировать тематических пациентов на группы высокого, среднего и низкого риска по развитию послеоперационных тромботических осложнений. Достигнутые результаты прогнозирования имеют высокий уровень статистической значимости, что, в свою очередь, позволяет рекомендовать их к рассмотрению к использованию в практике сосудистой хирургии на этапе планирования операций по поводу аневризм брюшного отдела аорты и составления программ профилактики послеоперационных тромботических осложнений. В соответствии с данными прогнозирования появилась перспектива выбора «стандартных» или «усиленных» программ антитромботической профилактики для использования для каждого конкретного пациента. Помимо этого, в клинической ситуации, предполагающей наличие временных ресурсов, появляется перспектива предоперационной коррекции регулируемых факторов риска.

Заключение. В отношении планирования операций по поводу аневризм брюшного отдела аорты установлено следующее – разработанную модель прогнозирования риска развития послеоперационных тромботических осложнений статистически обоснованно следует рекомендовать к рассмотрению на предмет внедрения в практику сосудистой хирургии. Также необходимо усовершенствование программ профилактики тромботических осложнений.

1. Покровский А.В. Хирургия аневризм брюшной аорты / А.В. Покровский, В.С. Работников, Р.С. Ермолук // Хирургия. – 1971. – № 12. – С. 31.
2. Национальные рекомендации по ведению пациентов с аневризмами брюшной аорты: Российский согласительный документ / Л.А. Бокерия, А.В. Покровский [и др.]. – Москва, 2013. – 72 с.
3. Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов [электронный ресурс]. – <http://angiolsurgery.org> (дата обращения: 12.05.2020).
4. Спиридонов А.А. Хирургическое лечение аневризм брюшной аорты / А.А. Спиридонов, Е.Г. Тутов, В.С. Аракелян. – Москва, 2000. – 206 с.
5. Казанчян П.О. Осложнения в хирургии аневризм брюшной аорты / П.О. Казанчян, В.А. Попов. – Москва, 2002. – 304 с.
6. Белов Ю.В. Аневризмы восходящей аорты с аортальной недостаточностью / Ю.В. Белов, Э.Р. Чарчян. – Москва, 2006. – 168 с.

7. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – Москва, 2008. – 292 с.
 8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва, 2002. – 312 с.
 9. Кубланов М.С. Математическое моделирование / М.С. Кубланов. – Москва, 2004. – 108 с.
 10. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – Москва, 1998. – 352 с.
 11. Медик В.А. Математическая статистика в медицине / В.А. Медик, М.С. Токмачев. – Москва, 2007. – 800 с.
 12. Чопоров О.Н. Методика преобразования качественных характеристик в численные оценки при обработке результатов медико-социального исследования / О.Н. Чопоров, А.И. Агарков, Л.А. Куташова, Е.Ю. Коновалова // Вестник Воронежского института высоких технологий. – Воронеж, 2012. – № 9. – С. 96-98.
 13. Гублер Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е.В. Гублер, А.А. Генкин. – Ленинград, 1973. – 144 с.
 14. Чопоров О.Н. Методы предварительной обработки информации при системном анализе и моделировании медицинских систем / О.Н. Чопоров, Н.В. Наумов, Л.А. Куташова, А.И. Агарков // Врач-аспирант. – Т. 55, № 6. – 2012. – С. 382-390.
 15. Чопоров О.Н. Оптимизация функционирования медицинских систем на основе интегральных оценок и классификационно-прогностического моделирования: дис. ... д-ра техн. наук / О.Н. Чопоров. – Воронеж, 2001. – 325 с.
 16. Клименко Г.Я. Методика и результаты преобразования лингвистических характеристик в численные оценки факторов риска / Г.Я. Клименко, В.П. Косолапов, О.Н. Чопоров // Консилиум. – 2001. – № 4. – С. 25.
-