

УДК 616.831 – 001.4 – 036.17 – 037 – 036.86:519.8
DOI 10.11603/2415-8798.2016.4.7144

©В. М. Шевага¹, А. В. Паснок¹, В. В. Білошицький², Б. В. Задорожна¹, А. М. Нетлюх¹, О. Я. Кобилецький¹, Т. Г. Готор¹, Д. В. Щибовик¹

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького¹
ДУ "Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України"²

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ВПЛИВУ ЧИННИКІВ РИЗИКУ НА ВІРОГІДНІСТЬ НЕСПРИЯТЛИВОГО РЕЗУЛЬТАТУ ПРИ ТЯЖКІЙ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ВПЛИВУ ЧИННИКІВ РИЗИКУ НА ВІРОГІДНІСТЬ НЕСПРИЯТЛИВОГО РЕЗУЛЬТАТУ ПРИ ТЯЖКІЙ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ – Метою дослідження було наукове обґрунтування кількісної оцінки ризику несприятливого наслідку при тяжкій черепно-мозковій травмі шляхом використання електронної програми математичного прогнозування. Об'єктом дослідження – травматична хвороба головного мозку в пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою (ЧМТ). Для створення прогностичної математичної моделі виходу осіб із тяжкою черепно-мозковою травмою у роботі було використано метод логістичної регресії із перевіркою достовірності методом Вальда та χ -квадрата ($p < 0,001$). Встановлено, що з дев'яти аналізованих факторів, п'ять мають провокуючу дію на вірогідність смерті пацієнтів із тяжкою ЧМТ: вік, наявність гіпоксії, значення за шкалою Маршала, рівень глюкози крові та ДНК. Водночас, чотири фактори мають превентивну дію: оцінка за Шкалою коми Глазго, рівні гемоглобіну, аргініну та оксиду азоту. Для автоматичного розрахунку прогнозу виходу пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою ми створили електронну програму, за допомогою якої лікуючий лікар шляхом введення цифрових даних наведених чинників ризику отримує миттєвий розрахунок ймовірностей виникнення смерті чи несприятливого результату. Математичне прогнозування допомагає виявити пацієнтів із високою ймовірністю розвитку смерті чи несприятливого результату, що дозволить своєчасно зробити вибір ефективного методу лікування та збільшити шанси на одужання.

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА НА ВЕРОЯТНОСТЬ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ – Целью исследования было научное обоснование количественной оценки риска неблагоприятного исхода при тяжелой черепно-мозговой травме посредством электронной программы математического прогнозирования. Объектом исследования была травматическая болезнь головного мозга у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ). Для создания прогностической математической модели выхода пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой в работе был использован метод логистической регрессии с проверкой подлинности методом Вальда и χ -квадрата ($p < 0,001$). Установлено, что из девяти рассматриваемых факторов, пять имеют провоцирующее действие на вероятность смерти пациентов с тяжелой ЧМТ: возраст, наличие гипоксии, значение по шкале Маршала, уровень глюкозы крови и ДНК. Тогда, как четыре фактора имеют превентивное действие: оценка по Шкале комы Глазго, уровне гемоглобина, аргинина и оксида азота. Для автоматического расчета прогноза выхода пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой была создана электронная программа, с помощью которой лечащий врач путем введения цифровых данных приведенных факторов риска получит мгновенный расчет вероятностей возникновения смерти или неблагоприятного исхода. Математическое прогнозирование помогает выявить пациентов с высокой вероятностью развития смерти или неблагоприятного исхода, что позволит своевременно сделать выбор эффективного метода лечения и увеличить шансы на выздоровление.

MATHEMATICAL MODELING OF THE IMPACT OF RISK FACTORS ON THE PROBABILITY OF ADVERSE OUTCOME IN SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY – The aim of the research was scientific substantiation of quantitative evaluation of the risk of adverse outcome in severe traumatic brain injury (TBI) by using the electronic program of mathematical forecasting. Traumatic brain disease in

patients with severe TBI was the object of the research. The logistic regression method with validation by the Wald Chi-square test ($p < 0.001$) had been used to create a forecasting mathematical model of clinical outcome of patients with severe TBI. It was established that five of the nine estimated factors provoke effect on the probability of death in patients with severe TBI: age, hypoxia, Marshall Score, blood glucose level and DNA. However, four factors have a preventive effect: Glasgow Coma Scale, levels of hemoglobin, arginine and nitric oxide. We created an electronic program for automatic calculation of forecasting output of patients with severe TBI, whereby a doctor can calculate immediately the probability of death or adverse outcome by entering the digital data of these risk factors. Mathematical forecasting helps to identify patients with a high probability of death or adverse outcome that will allow to choose on time the effective method of treatment and increase the chances of recovery.

Ключові слова: тяжка черепно-мозкова травма; чинники ризику; математична модель; програма прогнозування.

Ключевые слова: тяжелая черепно-мозговая травма; факторы риска; математическая модель; программа прогнозирования.

Key words: severe traumatic brain injury; risk factors; mathematical model; forecasting program.

ВСТУП Черепно-мозкова травма і надалі залишається актуальною проблемою суспільства та системи охорони здоров'я. Ушкодження черепа та головного мозку становлять понад третину травм і посідають перше місце серед причин смертності та інвалідизації потерпілих. Кожного року в світі від черепно-мозкової травми помирає 1,5 млн осіб, а 2,4 млн – стають інвалідами. За статистичними даними, в Україні ЧМТ щороку отримують близько 100 тис. осіб [1, 2].

Значна варіабельність наслідків тяжкої ЧМТ визначає потребу визначення критеріїв прогнозу, що дадуть можливість із найбільшою вірогідністю спрогнозувати подальший перебіг травми в конкретного пацієнта та будуть сприяти виробленню оптимальної лікувальної тактики. На сьогодні найуспішнішим підходом до прогнозування наслідків тяжкої ЧМТ є прогностична модель. Перші прогностичні моделі були впроваджені в медицину ще у кінці минулого століття (базувались на регресійному аналізі Кокса). Їх використовували в медицині для дослідження результатів лікування хворого відносно характеристик пацієнтів і хвороби, зокрема для вивчення ефективності трансплантації печінки при лікуванні первинного біліарного цирозу [3]. Проте перші моделі не завжди добре працювали, оскільки враховували малу кількість ймовірних ризиків та не були перевірені стосовно достовірності [4–7].

Враховавши недоліки та переваги перших моделей, Andrew Maas та співавт. у 2003 р. створили калькулятори прогнозу ЧМТ IMPACT (The International Mission for Prognosis and Clinical Trial) та CRASH, які залишаються й сьогодні доступними в мережі "Інтернет". Десять найбільш потужних критеріїв прогнозу були об'єднані в 3 прогностичні моделі, які накладалися одна на одну [8]. Висока надійність використаних показників у цих моделях

зробила їх референтними [9, 10]. Проте дані моделі прогнозування мають свої обмеження. По-перше, це їх низька чутливість і специфічність при прогнозуванні наслідків дифузних аксональних пошкоджень, легкої ЧМТ; по-друге, вони базуються на високовартісних та затратних за часом методах дослідження (комп'ютерна, магнітно-резонансна томографія). Тому метою даного дослідження була розробка простої у використанні моделі, яка б була адаптованою до системи охорони здоров'я в Україні та включала тільки показники, які швидко і легко отримати у клінічній практиці.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході виконання наукової роботи ми відібрали 9 чинників, які за даними літератури та власних спостережень могли б впливати на результати виходу пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою. Інформацію про дані чинники аналізують на перший день після госпіталізації у стаціонар.

У подальшому ми застосували метод логістичної регресії з метою встановлення достовірності впливу зазначених чинників ризику окремо для вірогідності смерті та для несприятливого результату. До несприятливого результату зараховано смерть, вегетативний стан або значну інвалідизацію.

У результаті підрахунків встановлено, що направленість аналізованих факторів є однаковою як для вірогідності смерті, так і для вірогідності несприятливого результату. Проте для несприятливого результату значення коефіцієнтів регресії є математично більшим – і це цілком логічно, оскільки, як ми вже зазначали раніше, смерть є одним із компонентів несприятливого результату. Відтак можна констатувати, що із дев'яти аналізованих факторів п'ять мають провокуючу дію як на вірогідність смерті, так і несприятливого результату пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою: вік, наявність гіпоксії, значення за шкалою Маршала, рівень глюкози крові та ДНК. Тобто чим вищими будуть значення аналізованих факторів, тим гірший прогноз буде для пацієнта. Водночас, чотири фактори мають превентивну дію: оцінка за ШКГ, рівні гемоглобіну, аргініну та оксиду азоту. Тобто чим більшими будуть значення зазначених чинників, тим меншою буде вірогідність смерті.

Підставивши у формулу результату, отримані за методом логістичної регресії, ми отримали значення Z для визначення вірогідності розвитку смерті та несприятливого результату (р) (1):

$$p = \frac{1}{1+e^{-Z}} \times 100 \%, \quad (1)$$

де $e = 2,72...$ – основа натуральних логарифмів,

Z – величина, обчислена за формулою 2:

$$Z = K + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n, \quad (2)$$

де K – константа,

β_i – коефіцієнти при кожному факторі,

x_i – значення факторів.

На основі отриманого значення Z за формулою (2) надається змога розрахувати індивідуальний ризик виникнення ускладнень у кожного конкретного пацієнта, маючи дані на перший день при госпіталізації. Для автоматичного розрахунку прогнозу виходу пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою ми створили електронну програму (рис.).

Зміст розробки полягає у простому способі розрахунку лікарем ймовірностей виникнення смерті чи несприятливого результату шляхом введення необхідної інформації. Програма, згідно з опрацьованими нами формулами, одразу розраховує ризику та графічно їх представляє. Водночас, вона дозволить здійснювати моделювання при всіх можливих комбінаціях поєднання дії факторів ризику на організм конкретного пацієнта. Шкала прогнозу ви-

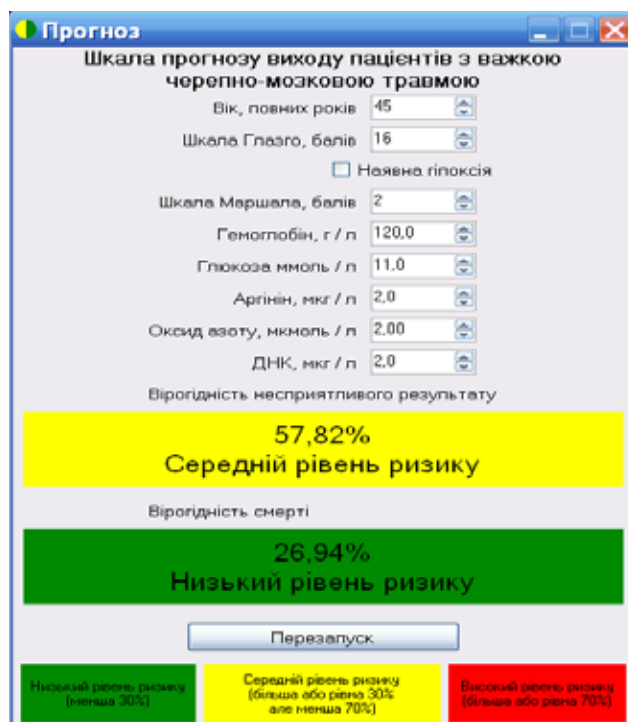


Рис. Вигляд програми "Шкала прогнозу виходу пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою".

ходу пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою – програмний комплекс, призначений для визначення вірогідності негативного прогнозу (кома, вегетативний стан пацієнта, тяжка інвалідність тощо) або його смерті. Для отримання прогнозу необхідно заповнити наведені поля (ввести цифри з клавіатури або роблячи кліки на кнопках вверх/вниз відповідних полів). Результати відображаються безпосередньо при введенні даних, тобто коли введено лише частину даних, результат підрахунків вже відображається, але не є точним прогнозом.

Для повторного введення результатів призначена кнопка "Перезапуск". Вона встановлює всі значення в найменші значення діапазону для запобігання змішуванню показників різних пацієнтів через необережність. Результати поділено на три рівні ризику: низький, середній та високий, що позначаються "світлофором" – зелений, жовтий та червоний відповідно. Для роботи програми необхідний комп'ютер під керуванням Windows XP SP3, Windows Vista або Windows 7–10. Додаткових системних вимог програма не має.

ВИСНОВКИ Алгоритм математичного прогнозування розвитку тяжкої ЧМТ у вигляді електронного опитувальника, вперше розроблений, дасть змогу автоматично розрахувати результати виходу в кожного конкретного пацієнта з тяжкою черепно-мозковою травмою. Це дозволить своєчасно зробити вибір ефективного методу лікування та збільшить шанси на одужання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лехан В. М. Особливості епідеміології черепно-мозкової травми в Україні / В. М. Лехан, А. П. Гук // Україна. Здоров'я нації. – 2010. – № 2. – С. 7–14.
2. Seizeur R. Epidemiology of traumatic head injuries / R. Seizeur, V. Seguen Soins // 2012. – № 763. – P. 32–33.
3. Bonsel G. J. Use of prognostic models for assessment of value of liver transplantation in primary biliary cirrhosis / G. J. Bonsel, F. van 't Veer, J. D. F. Habbema [et al.] // The lancet. – 1990. – Vol. 335, Issue 8688. – P. 493–497.

4. Stevens Robert D. Prognosis in Severe Brain Injury / D. Stevens Robert, Sutter Raoul // *Critical Care Medicine*. – 2013 – Vol. 41, Issue 4. – P. 1104–1123.

5. Gardner. Dementia Risk After Traumatic Brain Injury vs Non-brain Trauma. The Role of Age and Severity / Raquel C. Gardner, James F. Burke, Jasmine Nettiksimmons [et al.] // *JAMA Neurol*. – 2014. – Vol. 71(12). – P. 1490–1497.

6. Gary S. Collins. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD Statement / Gary S Collins, Johannes B. Reitsma, Douglas G. Altman [et al.] // *BMC Medicine*. – 2015. – Vol. 13(1).

7. Douglas G. Altman. What do we mean by validating a prognostic model? / Douglas G. Altman, Patrick Royston // *Statistics in medicine*. – 2000. – Vol. 19, Issue 4. – P. 453–473.

8. Advancing care for traumatic brain injury: findings from the IMPACT studies and perspectives on future research / Andrew I. R. Maas, Gordon D. Murray, Bob Roozenbeek [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2013. – Vol. 12. – No. 12. – P. 1200–1210.

9. Traumatic Brain Injury: External Validation of the IMPACT and CRASH Prognostic Models / Bob Roozenbeek, Hester F. Lingsma, Fiona E. Lecky [et al.] // *Crit Care Med*. – 2012. – Vol. 40(5). – P. 1609–1617.

10. Statistical approaches to the univariate prognostic analysis of the IMPACT database on traumatic brain injury / G. S. McHugh, I. Butcher, E. W. Steyerberg [et al.] // *J. Neurotrauma*. – 2007. – Vol. 24. – P. 251–258.

Отримано 04.10.16