

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА НА ОСНОВАНИИ АНАЛИЗА МЕТЕОРОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И ДАННЫХ ОБЛАСТНОГО РЕГИСТРА

И. Л. Каширина*, Р. А. Хохлов**, А. О. Казакова*

*Воронежский государственный университет

**Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко

Поступила в редакцию 27.05.2016 г.

Аннотация. В статье анализируется влияние метеорологических и сезонных факторов на развитие инфаркта миокарда и смертность от него. Кроме того, исследуется возможность использования этих факторов при прогнозировании развития инфаркта миокарда, так как своевременное определение прогноза позволяет выбрать оптимальный план лечения и в значительной степени повлиять на течение болезни. Для проведения такого рода исследований в статье задействованы: анализ распределенных лагов, модель Кокса, и другие инструменты статистического анализа данных, которые используются в современной доказательной медицине.

Ключевые слова: статистический анализ данных, анализ распределенных лагов, модель Кокса, доказательная медицина.

Annotation. The article analyzes the impact of weather and seasonal factors on the development of myocardial infarction and death from it. In addition, we investigate the possibility of using these factors in predicting the development of myocardial infarction, as timely identification forecast allows you to select the optimal treatment plan and have a significant impact on the course of the disease. To conduct this type of research involved in the article: Analysis of distributed lag, the Cox model, and other tools of statistical data analysis, which are used in modern evidence-based medicine.

Keywords: statistical data analysis, analysis of distributed lag, the Cox model, evidence-based medicine.

ВВЕДЕНИЕ

В ряде крупных международных и отечественных исследований отмечается влияние метеорологических и сезонных факторов на развитие инфаркта миокарда (ИМ) [1–5, 7]. Выявление данной зависимости, внедрение новых технологий, позволяющих учитывать в процессе лечения все факторы, влияющие на здоровье человека, оценка риска и ущерба от климатических изменений – важные задачи, которые стоят перед современной медициной [5, 9].

Однако следует отметить, что на текущий момент сведения об этом влиянии противоре-

чивы. В качестве неблагоприятных погодных факторов некоторые исследователи называют аномально низкую или высокую температуру воздуха, особенно в течение продолжительного времени (температурные волны), атмосферное давление и его изменения, влажность воздуха, ветер [4, 5]. При этом механизмы влияния погодных факторов большей частью неясны, а некоторыми исследователями это влияние и вовсе отрицается [6]. Цель статьи заключается в анализе данных областного регистра инфаркта миокарда, содержащего информацию обо всех пациентах, поступивших с диагнозом инфаркт миокарда в стационары Воронежской области в 2014 году, и их сопоставлении с метеорологическими данными за этот же год. Медицинская информация была предоставлена областным кардиологическим

© Каширина И. Л., Хохлов Р. А., Казакова А. О., 2016

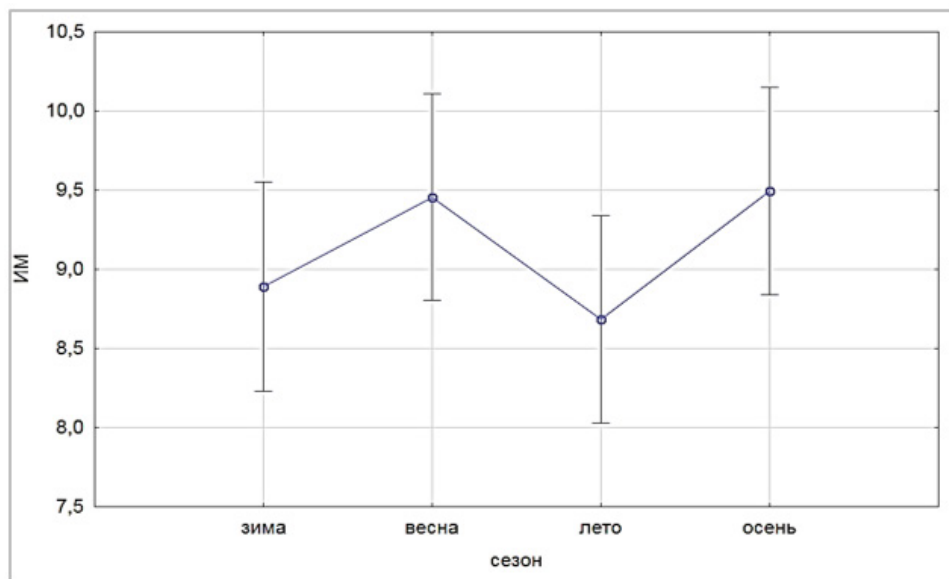


Рис. 1. Сравнение среднего числа ИМ по сезонам

диспансером БУЗ ВО «ВОКБ№1», метеорологические данные взяты с сайта r5.ru (обладатель лицензии Федеральной службы России по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды).

Всего в течение 2014 года с клиническим диагнозом инфаркт миокарда в Воронежской области было госпитализировано 3333 пациента, из них 1546 человек – жители г. Воронежа (46,4 %), 1787 человек – жители области (53,6 %), среди всех поступивших было 1288 женщин (38,6 %) и 2045 мужчин (61,4 %). За 2014 год 459 случаев ИМ у госпитализированных пациентов закончились летальным исходом (13,8 %). Средний возраст больных составил 66,5 лет. Среднее число инфарктов в день в Воронежской области (по госпитализированным пациентам) составляет 9,13151.

Проверка по критерию Хи-квадрат дает основание предположить, что случайная величина, характеризующая число инфарктов миокарда в сутки в Воронежской области, подчиняется закону распределения Пуассона ($\chi^2 = 7.28$; $p = 0.2 > 0.05$), что согласуется с результатами подобных исследований в других регионах [4]. Для расчетов использовалась программа Statistica 13 (Триал-версия с сайта www.statsoft.ru/products/trial).

ПРОВЕРКА ВЛИЯНИЯ СЕЗОННЫХ И ПЕРИОДИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Многие исследователи отмечают существенное влияние сезонности на развитие инфаркта миокарда [3], однако глубинные механизмы, ведущие к этому результату, не ясны, в том числе, до сих пор достоверно не оценено сезонное влияние внешней температуры, воздействия солнечного света, погодных условий, и, возможно, других неизвестных факторов.

Дисперсионный анализ, проведенный по средним значениям заболеваемости ИМ в Воронежской области по сезонам, не выявил значимых различий среднего числа ИМ в разные сезоны: $F(3, 361) = 1.49$, $p = 0.217 > 0.05$ (рис. 1). «Усы» графика здесь и далее показывают доверительный интервал, построенный с доверительной вероятностью 0.95 для среднего значения показателя (в данном случае – числа ИМ в этот сезон).

Данный результат не согласуется с выводами, представленными в статьях [4, 5], так как некоторое увеличение числа инфарктов присутствовало весной и осенью, а не зимой или летом, когда могли наблюдаться аномально низкие или высокие температуры воздуха.

Дисперсионный анализ [10, 11], проведенный по средним значениям заболеваемости ИМ по месяцам, выявил наличие значимых различий среднего числа ИМ в разные ме-

Анализ ИМ по месяцам

| Переменная | Сравнение средних по месяцам с годовым средним | | | | | | | |
|---------------|--|------------------------|-----------|--------------------|-------------------|----------------|-------------|-----------------|
| | Среднее | Стандартное отклонение | № | Стандартная ошибка | Ожидаемое среднее | t-значение | Степ. своб. | p |
| Январь | 9,00000 | 3,011091 | 31 | 0,540808 | 9,13151 | -0,24038 | 30 | 0,811670 |
| Февраль | 9,25000 | 2,518450 | 28 | 0,475942 | 9,13151 | 0,25213 | 27 | 0,802849 |
| Март | 8,74194 | 3,511578 | 31 | 0,630698 | 9,13151 | -0,61529 | 30 | 0,543001 |
| Апрель | 9,73333 | 2,815393 | 30 | 0,514018 | 9,13151 | 1,17376 | 29 | 0,250041 |
| Май | 9,90323 | 3,797849 | 31 | 0,682114 | 9,13151 | 1,13357 | 30 | 0,265952 |
| Июнь | 9,13333 | 3,360350 | 30 | 0,613513 | 9,13151 | 0,00543 | 29 | 0,995702 |
| Июль | 8,25806 | 3,172462 | 31 | 0,569791 | 9,13151 | -1,53027 | 30 | 0,136427 |
| Август | 8,67742 | 2,914185 | 31 | 0,523403 | 9,13151 | -0,86469 | 30 | 0,394071 |
| Сентябрь | 9,43333 | 3,024992 | 30 | 0,552285 | 9,13151 | 0,54923 | 29 | 0,587050 |
| Октябрь | 8,22581 | 2,765377 | 31 | 0,496676 | 9,13151 | -1,82049 | 30 | 0,078674 |
| Ноябрь | 10,86667 | 2,775923 | 30 | 0,506812 | 9,13151 | 3,42665 | 29 | 0,001847 |
| Декабрь | 8,45161 | 3,819587 | 31 | 0,686018 | 9,13151 | -0,98888 | 30 | 0,330633 |

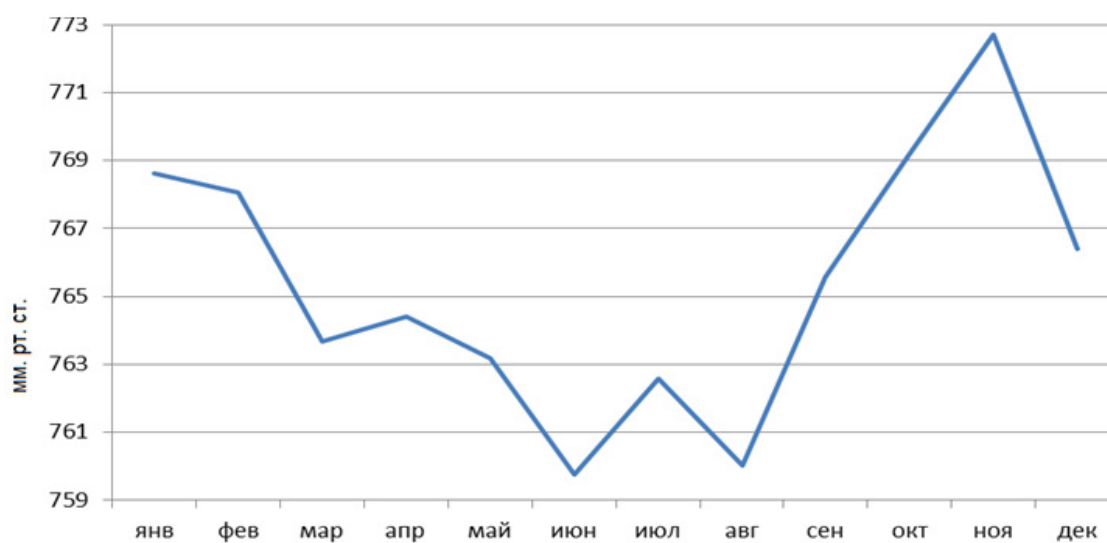


Рис. 2. Среднее атмосферное давление по месяцам

сяцы года. Более детальный анализ показал, что это различие обусловлено ноябрьским увеличением ИМ (в табл. 1 приведено сравнение средних значений ИМ по месяцам с годовым средним). Этот результат не подтверждает значимого влияния волн тепла или холода (отмеченных в работе [5]) на жителей Воронежской области. Волны тепла в 2014 году были только в августе, когда две недели температура держалась выше +30 оС, но никакого увеличения инфарктов в августе нет,

наоборот, одно из самых низких значений. Волны холода были зимой, но в зимние месяцы тоже всплеска ИМ не замечено.

В ходе исследования появилось предположение, что люди в большей степени реагируют не на изменение температуры, а на изменение атмосферного давления. Если построить график величины среднего давления в 2014 году по месяцам, мы можем наблюдать явный пик давления в ноябре (рис. 2), при этом в ноябре есть существенное увеличение

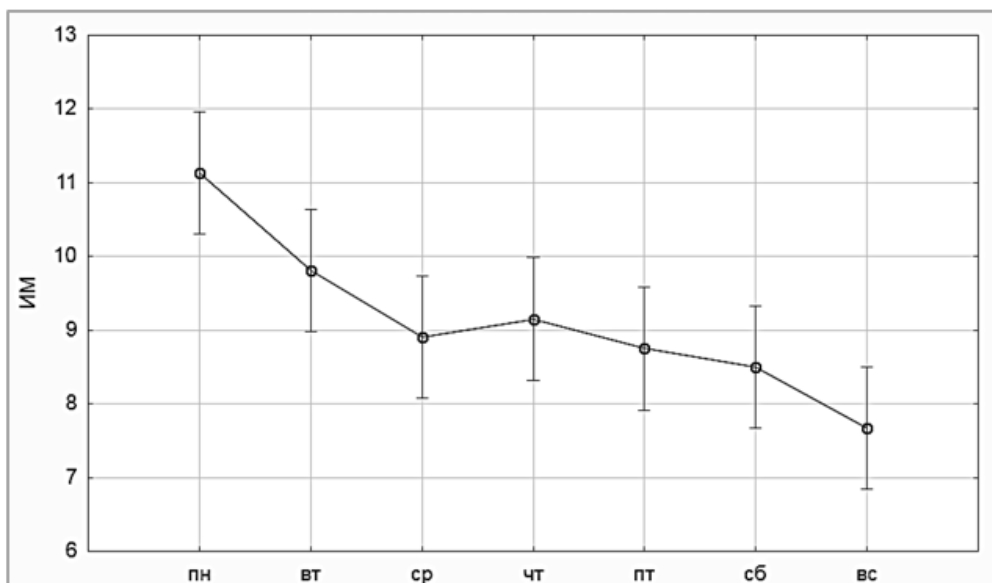


Рис. 3. Результаты сравнения средних значений ИМ по дням недели

случаев ИМ, что косвенно указывает на влияние атмосферного давления на развитие ИМ у населения.

Следующий интересующий нас вопрос – выявление зависимости количества инфарктов миокарда от дня недели. На рис. 3 виден явный всплеск ИМ по понедельникам и постепенное, за исключением четверга, уменьшение количества ИМ к концу недели ($p = 0.00002$).

Чтобы проверить эту тенденцию и исключить ошибки, связанные с неверным определением даты развития инфаркта, были отдельно рассмотрены больные, госпитализированные непосредственно в день развития ИМ (2155 случаев). Тенденция осталась неизменной, а число инфарктов в понедельник и в воскресенье значительно отличаются от среднего числа инфарктов в неделю за год ($p = 0.000281$ и $p = 0.000118$ соответственно).

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ АТМОСФЕРНОГО ДАВЛЕНИЯ

Для выявления связи количества ИМ с атмосферным давлением (АД) был проведен анализ распределенных лагов. Модели распределенных лагов широко используются в статистическом и эконометрическом анализе, т. к. во многих случаях воздействие одних

факторов на другие осуществляется не мгновенно, а с некоторым временным запаздыванием – лагом, что естественно предположить в нашей задаче.

Пусть Y – зависимая переменная, значение которой в текущий момент времени y_t зависит от значений x_t независимой (объясняющей) переменной X в текущий и предшествующие моменты времени, причем эта зависимость описывается следующим соотношением:

$$y_t = \alpha_0 + \beta_0 x_t + \beta_1 x_{t-1} + \dots + \beta_q x_{t-q} + \varepsilon_t, \quad (1)$$

где β_0 – краткосрочный мультипликатор, характеризующий изменение среднего значения Y в момент времени t под воздействием единичного изменения переменной X в момент времени t , $\beta = \sum_{i=0}^q \beta_i$ – долгосрочный мультипликатор, характеризующий изменение Y под воздействием единичного изменения переменной X в каждом из рассматриваемых временных периодов. В табл. 2 приведены результаты оценки качества построенной модели распределенных лагов.

В качестве зависимой переменной Y использовалось число ИМ в день, в качестве независимой X – среднее значение атмосферного давления в день.

Остатки – это разности между опытными и предсказанными значениями зависимой переменной в построенной регрессионной мо-

Анализ распределенных лагов для зависимости ИМ от АД

| Показатель | Независимая переменная: атмосферное давление Зависимая переменная: количество больных ИМ Лаг: 5 дней; $R^2 = 0.8947$; $N: 360$ | | | | |
|------------------------|---|-----------|---------------|----------|--------|
| | Сумма квадр. | Ст. своб. | Средн. квадр. | F-стат. | P-знач |
| Регрессия | 29976,66 | 6 | 4996,111 | 501,1206 | 0,0000 |
| Остатки регрес. уравн. | 3529,34 | 354 | 9,970 | | |

дели. Результаты показывают, что имеется достаточно сильная зависимость между переменными с лагом 5 дней (коэффициент детерминации $R^2 = 0.8947 > 0.8$). Уравнение этой зависимости (найденное в пакете Statistica 13) имеет вид:

$$y_t = -0,0587x_t + 0,0567x_{t-1} + 0,0498x_{t-2} - 0,0724x_{t-3} + 0,1407x_{t-4} - 0,1043x_{t-5}. \quad (2)$$

Модель распределенных лагов показывает 5-ти дневное запаздывание влияния атмосферного давления на количество инфарктов, так как самую большую значимость имеет коэффициент регрессии β_5 ($p = 0,02$). На рис 4. (с иллюстративной целью) приведен график реальных и предсказанных по модели распределенных лагов ИМ за 14 дней. Средняя абсолютная ошибка прогноза за эти дни составила 1,7466. Как видно из графика, при использовании данной модели речь скорее идет о предсказании тенденции, чем точного значения ИМ (что и характерно для линейных регрессионных моделей).

Таким образом, с помощью статистических методов подтверждается, что день недели, месяц года и атмосферное давление с некоторым лагом имеют влияние на возникновение ИМ у населения Воронежа и Воронежской области.

АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПО МОДЕЛИ КОКСА

Регрессия Кокса или модель пропорциональных рисков – это метод прогнозирования риска наступления некоторого события для рассматриваемых объектов и оценка влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск [11]. Риск рассматривается как функция, зависящая от времени. Согласно модели Кок-

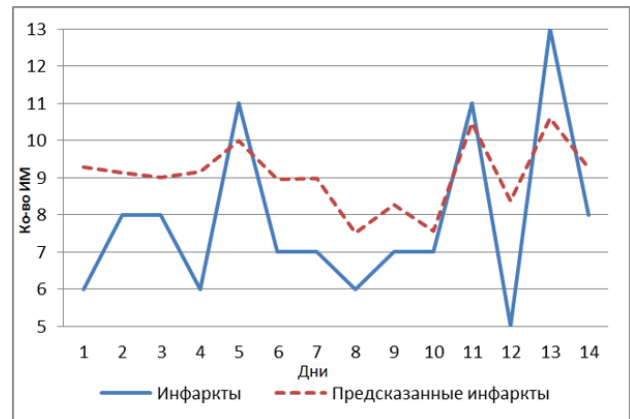


Рис. 4. Сравнение реальных и предсказанных ИМ

са риск наступления события $h_i(t)$ у i -го объекта к моменту времени t имеет вид:

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(\beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \dots + \beta_p X_{ip}), \quad (3)$$

где $h_0(t)$ – базовый риск наступления события, одинаковый для всех объектов; X_{ik} – независимые переменные, называемые ковариатами, характеризующие значение k -го признака у i -го объекта; β_1, \dots, β_p – коэффициенты, которые показывают влияние каждого признака на функцию риска.

Модель Кокса – это одна из наиболее общих регрессионных моделей, поскольку она не связана с какими-либо предположениями относительно распределения времени выживания и может рассматриваться как в некотором смысле непараметрическая [11]. Модель Кокса имеет очень широкое применение в медицине (как одна из моделей анализа выживаемости) [3, 4, 11]. Одним из ее преимуществ является то, что она с высокой степенью достоверности позволяет оценить не только значимость построенной модели в целом, но и значимость отдельных предикторов модели. В нашем случае модель Кокса использовалась для выявления влияния метеороло-

Оценка параметров модели Кокса

| Предикторы: | $\chi^2 = 11,388; p = 0,003, N = 672$ | | | | | | | |
|---------------|---------------------------------------|---------------|-------------------------|-------------------------|----------|-----------------|----------|---------------|
| | Бета-коэфф. признака в модели (3) | Станд. ошибка | Бета 95 % нижн. граница | Бета 95 % верх. граница | t-знач. | Критерий Вальда | p-знач. | Относит. риск |
| Атмосф. давл. | -0,014221 | 0,006528 | -0,027016 | -0,001426 | -2,17842 | 4,745506 | 0,029382 | 0,985880 |
| Скачки темп. | 0,030254 | 0,011387 | 0,007936 | 0,052571 | 2,65696 | 7,059418 | 0,007889 | 1,030716 |

гических факторов на летальность после ИМ. В качестве переменных модели использовались атмосферное давление и скачки температуры воздуха, так как, по мнению многих экспертов, именно эти погодные факторы оказывают наибольшее влияние на прогноз выживаемости после ИМ [1, 5].

Количество умерших больных в исходной выборке данных по инфарктам – 459 чел. Согласно требованиям модели Кокса они случайным образом были дополнены некоторым числом пациентов, прошедших лечение успешно (213 чел.). Для умерших время жизни – это количество дней от развития ИМ до летального исхода, а для выписанных – это количество дней от развития ИМ до выписки. Полными данными (complete) в рассматриваемой задаче являются случаи с летальным исходом, неполными (censored) – случаи при успешном лечении. Результаты анализа представлены в табл. 3.

В целом, построенная модель значима (общий уровень значимости модели проверяется по критерию χ^2 , и он довольно высок: $\chi^2 = 11,388$; при этом $p = 0,003 < 0,05$). Значимость отдельных переменных модели оценивается с помощью критерия Вальда. Так как значение критерия Вальда для каждого предиктора достаточно высоко и при этом $p < 0,05$ для обеих переменных, можно сделать вывод, что скачки температуры и атмосферное давление действительно имеют связь со смертностью от ИМ. Параметр «относительный риск» показывает чувствительность модели к изменениям отдельных переменных [11]. На основе полученных результатов была разработана специализированная программа для предсказания риска летального исхода пациента после перенесенного ИМ. В ходе

вычислительных экспериментов было замечено, что на этот риск негативное влияние оказывает низкое атмосферное давление и большие по модулю скачки температуры в первые два дня после ИМ. При этом повышенное атмосферное давление, наоборот, снижает риск летальности.

Таким образом, результаты расчетов подтвердили влияние атмосферного давления, и скачков температуры на летальность после ИМ. Чтобы оценить степень этого влияния в ряду из 35 различных показателей, представленных в данных областного регистра инфаркта миокарда, был проведен анализ выживаемости по модели Кокса для всей совокупности факторов. Кроме скачков температуры и атмосферного давления значимыми оказались еще 9 факторов. Перечень факторов в порядке убывания их значимости имеет вид: возраст; госпитализация от начала ИМ; АГ (артериальная гипертензия в анамнезе); отделение, в котором проходил лечение больной; пол; скачки температуры воздуха; ЧКВ (проведение больному чрескожного коронарного вмешательства); ХСН (хроническая сердечная недостаточность в анамнезе), атмосферное давление, инвалидность, ИМ в прошлом. На рис. 5 приведены значения критерия значимости Вальда для каждого фактора.

По результатам анализа можно сделать вывод, что метеорологические факторы довольно значимы, хотя их влияние на стационарную летальность не является определяющим.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный статистический анализ данных позволяет предполо-

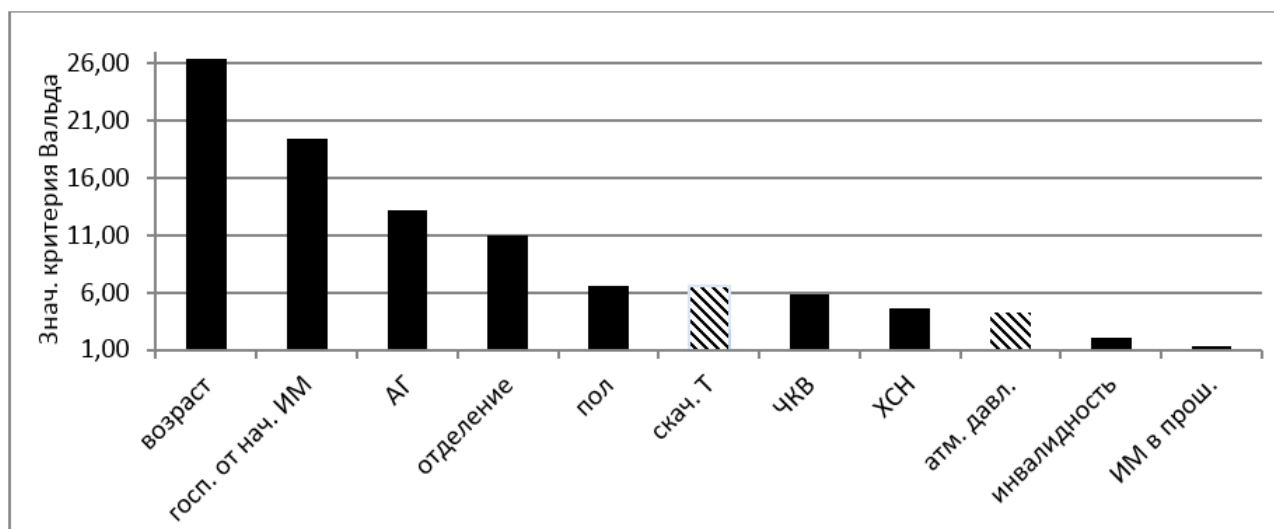


Рис. 5. Значимость факторов

жить, что месяц, день недели и атмосферное давление с лагом, равным 5, имеют влияние на возникновение у населения Воронежской области ИМ. Кроме того, в результате проведенного исследования выявлено предположительное влияние атмосферного давления и скачков температуры на летальность после перенесенного ИМ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fares A. Winter Cardiovascular Diseases Phenomenon / A. Fares // N. Am J Med Sci. – 2013. – № 5(4). – P. 266–279.
2. Seretakis D. Changing seasonality of mortality from coronary heart disease / D. Seretakis, L. Pagona, L. Lipworth et al. // JAMA. – 1997. – № 278. – P. 1012–1014.
3. Bruno R. M. “Tis bitter cold and I am sick at heart”: establishing the relationship between outdoor temperature, blood pressure, and cardiovascular mortality / R. M. Bruno, S. Taddei // European Heart Journal. – 2015. – № 36. – P. 1152–1154.
4. Yang L. Outdoor temperature, blood pressure, and cardiovascular disease mortality among 23 000 individuals with diagnosed cardiovascular diseases from China / L. Yang, L. Li, S. Lewington et al. // European Heart Journal. – 2015. – № 36. – P. 1178–1185.
5. Ревич Б. А. Неблагоприятные метеорологические условия как факторы риска здоровья населения России / Б. А. Ревич //

Проблемы анализа риска. – 2007. – № 4 (1). – С. 16–26.

6. Козловская И. Л. Жара и сердечно-сосудистые заболевания (обзор эпидемиологических исследований) / И. Л. Козловская, О. С. Булкина, В. В. Лопухова и др. // Терапевтический архив. – 2015. – № 9. – С. 84–90.

7. Козловская И. Л. Динамика госпитализаций больных с острым коронарным синдромом и показатели состояния атмосферы в Москве 2009–2012 гг / И. Л. Козловская О. С. Булкина В. В. Лопухова и др. // Терапевтический архив. – 2014. – № 12. – С. 20–26.

8. Гафанович Е. Я. Модель-ориентированный подход к выбору антигипертензивной терапии / Е. Я. Гафанович, И. Л. Каширина // Врач-аспирант. – 2015. – Т. 70. – № 3.1. – С. 183–191.

9. Минаков Э. В. Клиническая инертность как фактор, препятствующий эффективному лечению сердечно-сосудистых заболеваний / Э. В. Минаков, Р. А. Хохлов, Г. И. Фурменко и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – Т. 5, № 2. – С. 39–48.

10. Кремер Н. Ш. Теория вероятностей и математическая статистика / Н. Ш. Кремер. – М.: ЮНИТИ-ДАНА, 2004. – 573 с.

11. Боровиков В. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов / В. Боровиков. – Питер, 2003. – 688 с.

Каширина И. Л. – д-р техн. наук, доцент кафедры математических методов исследования операций факультета ПММ Воронежского государственного университета
Тел.: 8-903-653-92-93
E-mail: kash.irina@mail.ru

Kashirina I. L. – doctor of technical Sciences, associate Professor, Voronezh state University
Tel.: 8-903-653-92-93
E-mail: kash.irina@mail.ru

Хохлов Р. А. – д-р мед. наук, проф. Воронежского государственного медицинского университета им. Н. Н. Бурденко, заведующий Областным кардиологическим диспансером при Воронежской областной клинической больнице № 1
Тел.: 8-910-342-88-65
E-mail: khokhlovroman@gmail.com

Khokhlov R. A. – doctor of medical Sciences, Head of the Regional Cardiology Clinic at the Voronezh Regional Clinical Hospital № 1.
Tel.: 8-910-342-88-65
E-mail: khokhlovroman@gmail.com

Казакова А. О. – студентка факультета ПММ Воронежского государственного университета.
Тел.: 8-951-879-90-51
E-mail: alena1994_08@mail.ru

Kazakova A. O. – student of the Faculty of AMM, Voronezh State University
Tel.: 8-951-879-90-51,
E-mail: alena1994_08@mail.ru.