

Ю.Д. Удалов¹, И.В. Васильева¹, А.В. Гордиенко², С.А. Бахарев¹**МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ И ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
ВЕРОЯТНОСТИ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ОНКОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ,
ПОДВЕРГАВШИХСЯ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ В УСЛОВИЯХ ПРОИЗВОДСТВА**

1. Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России. E-mail: fmbsc-fmba@bk.ru;
2. Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Ю.Д. Удалов – к.м.н., врач высшей категории, зам. ген. директора; И.В. Васильева – к.м.н., зав. кабинетом, врач-статистик; А.В. Гордиенко – д.м.н., профессор, зав. кафедрой; С.А. Бахарев – врач, анестезиолог-реаниматолог

Реферат

Цель: Выявление факторов риска, влияющих на исход лечения пациента, их ранжирование по вкладу в исход лечения, а также определение возможности их дополнительной диагностической оценки и коррекции при отклонении на этапе предоперационной подготовки с последующим построением прогностической модели.

Материал и методы: В исследование включены пациенты, получавшие лечение в отделениях хирургического профиля в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России с января 2009 по июль 2017 г., в т.ч. работники объектов использования атомной энергии, подвергающиеся воздействию ионизирующего излучения в профессиональных условиях. Исследование проведено на 112 пациентах, из которых 42 (37,5 %) мужчины и 70 (62,5 %) женщин в возрасте от 25 до 85 лет ($59,6 \pm 13,2$). Среди лиц, включенных в исследование, 25 мужчин и 26 женщин подвергались длительному воздействию ионизирующего излучения от внешних источников в условиях производства в течение трудовой деятельности в пределах годовых предельно допустимых доз в среднем $124,6 \pm 10,7$ мЗв. Стаж работы в условиях воздействия ионизирующего излучения колебался от 5 до 35 лет, составив в среднем 24 года. Средний возраст составил $59,1 \pm 13,4$ лет. По исходу госпитализации после хирургического лечения 51 пациент выписан (45,5 %), а 61 (54,5 %) – умер. У всех пациентов был произведен сбор параметров функционирования различных органов и систем, в т.ч. с учетом анамнестических данных пациентов онкологического профиля, с дифференцировкой по конечному исходу хирургического лечения. Для определения ведущих факторов риска летального исхода онкохирургического больного использовался критерий χ^2 Фишера. На основании ведущих факторов риска для построения математических моделей было использовано уравнение логистической регрессии. Анализ математических моделей произведен с помощью анализа площади под характеристическими ROC-кривыми.

Результаты: С помощью критерия χ^2 Фишера были определены факторы, по которым различаются группы выживших и умерших пациентов: возраст пациента, индекс массы тела, наличие нарушений ритма сердца в анамнезе, фракция сердечного выброса, уровень гемоглобина в крови, наличие белка в моче, показатель МНО в коагулограмме. На базе выявленных факторов путем использования метода бинарной логистической регрессии были построены двенадцать математических моделей, позволяющих разделить пациентов на группы с исходами госпитализации умер/выжил после оперативного вмешательства. Была выбрана математическая модель, обладающая наилучшей дискриминационной способностью. На основании прогностической модели было построено решающее правило, позволяющее ранжировать пациентов на три группы: зеленая (пациенты с минимальным риском летального исхода), желтая (пациенты, нуждающиеся в предоперационной коррекции), красная (пациенты с максимальным риском летального исхода, решение об оперативном вмешательстве необходимо решать на консилиуме).

Ключевые слова: прогностические шкалы, прогноз летальности онкохирургических пациентов, радиационное воздействие

Поступила: 12.02.2018. Принята к публикации: 16.03.2018

Введение

С повышением продолжительности жизни населения повышается риск заболеваемости его сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями. Наряду с этим онкологические заболевания, помимо генетической предрасположенности, связаны с профессиональной деятельностью человека, такой как судостроительная, оборонная, авиационная и атомная промышленности [1]. При этом злокачественные новообразования, развивающихся под действием производственных канцерогенов, могут поражать практически любые органы и системы и нередко развиваются через годы и даже десятилетия после прекращения контакта с канцерогеном [2]. В соответствии с современными представлениями, онкологический риск является одним из основных стохастических эффектов воздействия ионизирующего излучения на здоровье человека [3]. Таким образом, в рамках мероприятий по преодолению последствий радиационного воздействия разработка методик, направленных на сохране-

ние и восстановление здоровья лиц, подвергающихся воздействию радиации и страдающих онкологическими заболеваниями, является актуальной задачей.

Наиболее распространённым методом лечения онкологических заболеваний является применение хирургических методов лечения. Несмотря на успешные методики хирургического лечения, проблема послеоперационной летальности, в т.ч. и в случаях злокачественных новообразований, не теряет своей актуальности и по настоящее время [4–7]. На данный момент, плановые хирургические вмешательства составляют более половины среди всех операций в Российской Федерации, из них более 20–30 % выполняется по поводу онкологических заболеваний. Характерным является увеличение количества оперированных больных старших возрастных групп с тяжелой сопутствующей патологией и высоким процентом послеоперационных осложнений [6–8].

На настоящий момент еще не сформирован единый подход к принятию решения о проведении

планового оперативного вмешательства при онкохирургической патологии, несмотря на соответствующие рекомендации в различных источниках. Соответственно, в современной медицине остро стоит вопрос об объективной оценке общесоматического состояния больного и оценке риска предстоящего оперативного вмешательства для разработки индивидуализированной тактики подготовки к хирургическому лечению у каждого конкретного больного [9–12]. Потребность во внедрении в клиническую практику новых подходов и технологий, а также схем лечения, позволяющих по-новому взглянуть на возможности решения задач прогнозирования критических исходов плановых операций, определила цель нашего исследования [13]. Результатом нашего исследования стало построение решающего правила для выявления возможности проведения операции, а также определение вероятности летального исхода при хирургическом вмешательстве пациентов с онкологическими заболеваниями.

Материал и методы

В исследование включены пациенты, получавшие лечение в отделениях хирургического профиля в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России с января 2009 по июль 2017 г., в т.ч. работники объектов использования атомной энергии, подвергающиеся воздействию ионизирующего излучения в профессиональных условиях. Критериями включения в исследование было поступление хирургического пациента в отделение онкологического профиля с пятью и более сопутствующими заболеваниями для планового оперативного вмешательства, гистологически верифицированный онкологический процесс, ранее документально подтвержденные сопутствующие патологии.

Исследование проведено на 112 пациентах, из которых 42 (37,5 %) мужчины и 70 (62,5 %) женщин в возрасте от 25 до 85 лет ($59,6 \pm 13,2$). Среди лиц, включенных в исследование, 25 мужчин и 26 женщин подвергались длительному воздействию ионизирующего излучения от внешних источников в условиях производства в течение трудовой деятельности в пределах годовых предельно допустимых доз составив в среднем $124,6 \pm 10,7$ мЗв. Стаж работы в условиях воздействия ионизирующего излучения колебался от 5 до 35 лет, составив в среднем 24 года. Средний возраст составил $59,1 \pm 13,4$ лет. По исходу госпитализации после хирургического лечения 51 пациент выписан (45,5 %), а 61 (54,5 %) – умер.

У всех пациентов был произведен сбор параметров функционирования различных органов и систем, в т.ч. с учетом анамнестических данных с дифференцировкой по конечному исходу хирургического лечения. На основании полученной информации были получены данные, на основании которых с помощью применения критерия χ^2 Фишера были определены ве-

дущие факторы риска летального исхода онкохирургического больного [14].

Полученные ведущие факторы были использованы при построении математической модели, позволяющей решить задачу прогнозирования летального исхода пациента до проведения хирургического вмешательства на этапе первичного контакта с врачом-терапевтом, онкологом. Математическая модель была построена путем применения метода логистического регрессионного анализа, который представляет из себя разновидность множественной регрессии, что позволило оценивать вероятность того, что событие наступит для конкретного испытуемого (выжил/умер) [15]. Прогностическая модель представлена в виде математического уравнения:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \quad (1)$$

где p – вероятность того, что произойдет событие (в данной статье – летальный исход); e – основание натуральных логарифмов; z – стандартное уравнение линейной регрессии.

Оценка точности прогностической модели и определение пороговых значений с максимальной чувствительностью и специфичностью проводилась с помощью характеристической кривой наблюдателя или Receiver Operating Characteristic (ROC)-анализа. Прогностическая модель считается идеальной при площади под характеристической кривой (ROC-area) более 0,9, при ROC-area от 0,8 до 0,9 – удовлетворительной, от 0,7 до 0,8 – приемлемой, и при ROC-area менее 0,7 – неудовлетворительной [17]. Описание и обработка данных проведены в программе Excel и статистическом пакете SPSS 17.0. Программное решение было реализовано в Access Microsoft.

Результаты и обсуждение

База данных параметров функционального состояния органов и систем для прогноза летального исхода хирургических пациентов онкологического профиля (с пятью и более сопутствующими заболеваниями) была построена на основании сбора информации о функционировании различных органов и систем, в т.ч. с учетом анамнестических данных пациентов. Нами были выделены предполагаемые и наиболее часто встречающиеся в научной и клинической практике факторы: возраст пациента, индекс массы тела пациента (ИМТ), наличие нарушения ритма сердца и инфаркт миокарда в анамнезе, наличие снижения фракции выброса, уровень гемоглобина крови, наличие белка в моче, уровень МНО по коагулограмме, длительность оперативного вмешательства, а также индивидуальная суммарно накопленная доза внешнего облучения, влияние которых исследовалось на исход лечения онкохирургического пациента [11, 12]. Характеристика количественных параметров представлена в табл. 1.

Таблица 1

Описательная статистика параметров, вошедших в исследование

Параметр	Исход госпитализации оперируемого пациента	
	Выжил (51)	Умер (61 пациент)
	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$
Возраст до 70 лет	$57,9 \pm 11,7$	$60,5 \pm 14,6$
ИМТ в пределах нормы	$26,83 \pm 5,75$	$24,13 \pm 4,82$
Уровень Hb	$123,9 \pm 20,51$	$112,0 \pm 29,4$
Уровень МНО	$1,11 \pm 0,28$	$1,32 \pm 0,43$
Прод. операции, ч	$4,1 \pm 2,1$	$3,9 \pm 3,2$

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ЭКГ – электрокардиограмма; Hb – гемоглобин; МНО – международное нормализованное отношение в коагулограмме, Прод. операции – продолжительность операции, ч; M – среднее значение; σ – стандартное отклонение

С помощью критерия χ^2 Фишера были определены ведущие факторы риска летального исхода онкохирургического больного для двух групп (умершие/выжившие) по исходным значениям, которые позволили ли бы достоверно отнести пациентов в группы с потенциально благоприятным и неблагоприятным исходами. Для этого все параметры каждого пациента также оценивались в виде бинарного показателя – есть нарушение показателя или нет [14].

На основании бинарного распределения каждого параметра в группе выживших и умерших пациентов также были построены таблицы сопряженности и вычислено значение p с помощью критерия χ^2 Фишера (табл. 2). Результаты значения p интерпретировались следующим образом [15]:

- $p > 0,05$ – предположение о том, что сравниваемые группы не отличаются, подтверждается;
- $p < 0,05$ – предположение о том, что сравниваемые группы не отличаются, опровергается.

По полученным результатам сравнения групп выживших и умерших пациентов по возрасту показал, что данные группы различаются ($p = 0,0002$), и данный параметр может влиять на исход послеоперационного больного онкологического профиля. Результаты срав-

нения двух групп по параметру ИМТ показал, что пациенты двух групп различаются ($p = 0,002$), и что данный показатель также может влиять на исход лечения оперируемого больного. Статистический анализ исследуемых групп по наличию нарушений ритма сердца у пациента показал наличие статистически достоверного различия между ($p < 0,001$), и данный параметр также может влиять на решение необходимости проведения хирургического вмешательства. Анализ сравнения двух групп по низкому показателю фракции сердечного выброса не может быть достоверно оценен из-за неполноты данных, но клинически есть основания считать данный фактор прогностически значимым для прямого отказа в плановом хирургическом вмешательстве. Сравнение групп по уровню гемоглобина в крови до операции также показал, что группы достоверно статистически различаются ($p < 0,001$), и данный фактор может критерием для применения в перечне ранжируемых. Критерий отнесения пациента в ту или иную группу – уровень гемоглобина более или менее 100 г/л. Анализ сравнения групп по наличию нарушений почечной функции у пациента (наличие белка в моче более 0,5 г/л) показал, что группы статистически достоверно различаются ($p = 0,0338$), и данный параметр может быть критерием для оценки вклада в исход хирургического вмешательства. Изучение показателя системы свертывания крови международного нормализованного соотношения (МНО) показал, что нарушения в данной системе крови статистически отличались в группах ($p < 0,001$), и данный параметр мог повлиять на оценку исхода лечения пациентов в раннем послеоперационном периоде. Статистический анализ по признаку наличия профессионального радиационного воздействия показал отсутствие статистически достоверных различий у исследуемых групп ($p > 0,1$), что дает основание не учитывать данный параметр при решении необходимости проведения хирургического вмешательства.

Таким образом, проведенный статистический анализ в группах выживших и умерших пациентов после хирургического вмешательства показал, что группы

Таблица 2

Таблица сопряженности для исследуемых параметров

	Исход госпитализации оперируемого пациента			Исход госпитализации оперируемого пациента		p
	Выжил	Умер		Выжил	Умер	
Наблюдаемый показатель до операции, наличие отклонений, нет	n_{11}	n_{21}	Наблюдаемый показатель до операции, наличие отклонений, да	n_{12}	n_{22}	p
Возраст до 70 лет	47	38	Возраст 70 лет и старше	4	23	0,002
ИМТ в пределах нормы	17	42	ИМТ не в пределах нормы	34	19	0,002
Нарушений ритма сердца нет	49	27	Нарушения ритма сердца есть	2	34	< 0,001
Фракция выброса $\geq 45\%$	50	61	Фракция выброса < 45 %	1	0	0,4554
Нарушения уровня Hb нет	45	31	Нарушения уровня Hb есть	6	30	< 0,001
Наличие белка в моче нет	40	37	Наличие белка в моче есть	11	24	0,0338
МНО < 1,5	50	47	МНО > 1,5	1	14	< 0,001

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ЭКГ – электрокардиограмма, Hb – гемоглобин, МНО – международное нормализованное отношение в коагулограмме, p – уровень значимости, $p < 0,05$ сравниваемые группы различаются по данному параметру

Таблица 3

Параметры модели в математической формуле (1)

Параметр	Возможные варианты значений:
Возраст	Абсолютное значение; $\geq$ или < 70 лет
Индекс массы тела (ИМТ)	$19 \leq \text{ИМТ} \leq 24$, да/нет
Нарушения ритма сердца по ЭКГ в анамнезе	да/нет
Уровень гемоглобина в крови (Hb, г/мл)	Абсолютное значение; $\text{Hb} \leq 100$ да/нет
Наличие белка в моче	Абсолютное значение; есть/нет
Показатель МНО	Абсолютное значение; $\geq 1,5$ да/нет
Длительность операции, ч	Абсолютное значение; ≥ 2 часов да/нет

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ЭКГ – электрокардиограмма, Hb – гемоглобин, МНО – международное нормализованное отношение в коагулограмме

значимо ($p < 0,05$) различаются по следующим показателям: возраст, индекс массы тела, наличие нарушений ритма сердца, изменения уровня гемоглобина крови, наличие белка в моче, показателю МНО. Значения данных показателей должны учитываться при определении тактики ведения пациента на предоперационном этапе.

Для построения математической модели, позволяющей разделить пациентов на группы с исходом госпитализации (умер/выжил после операции) был использован метод логистической регрессии [16, 17]. При этом дифференциация пациентов была проведена по выше отобраным показателям, влияющим на исход лечения пациента.

Данные параметры оценены как абсолютные значения и как показатели бинарного ответа отклонения от выбранных пороговых точек отсечения (табл. 3).

Задачей, заложенной в статистическое исследование, было определение вероятности того, что пациент будет отнесен к потенциально выжившим или к группе пациентов с потенциальным летальным исходами.

Построение математической модели по формуле (1) было произведено в двенадцати вариантах (табл. 4). Применение метода логистической регрессии позволило получить соответствующие результаты для каждого варианта.

Для апробации полученных математических моделей был произведен анализ полученных формул на основании данных для пациентов, вошедших в исследование. С этой целью для каждого пациента были рассчитаны значения каждой шкалы и определена вероятность летального исхода. На основании полученных результатов были построены ROC-кривые для каждой математической модели и определены значения площадей под этими кривыми (табл. 4).

Анализ полученных результатов показал, что прогностические модели с площадью под ROC-кривой более 0,9 были получены в случаях бинарного учета параметров, среди которых наилучшей разделительной способностью обладают прогностические модели, учитывающие разделение пациентов по возрасту, причем площадь под ROC-кривой таких прогностических моделей была равной и более 0,915. Из трех получен-

ных прогностических моделей с площадями ROC-кривых более 0,915, как более простая для расчета, нами была выбрана модель, основанная на разделении пациентов на группы до и после 70 лет с учетом бинарного распределения параметров до операции при длительности операции более или менее двух часов, т.е. модель № 12 (табл. 4, рис. 1).

Для построения решающего правила у данной модели были определены точки отсечения, позволяющие разделить пациентов на группы с благоприятным и неблагоприятным исходами. В математической оценке предполагается, что для разделения на две группы используется порог или точка отсечения, которая определяется оптимальным соотношением чувствительности и специфичности, что позволяет отнести конкретный случай к группе с положительным или отрицательным результатом. Точка отсечения определяет ценность модели и означает, что при минимизации количества ложноотрицательных прогнозов (высокой чувствительности) выбирается точка с достаточно высокой специфичностью (уменьшение количества пациентов ложно отнесенных к группе со смертельным исходом). Нами были приняты определения, при которых значение чувствительности было выше 0,700, а значение специфичности не ниже – 0,700 (данный способ выбора точки отсечения позволяет

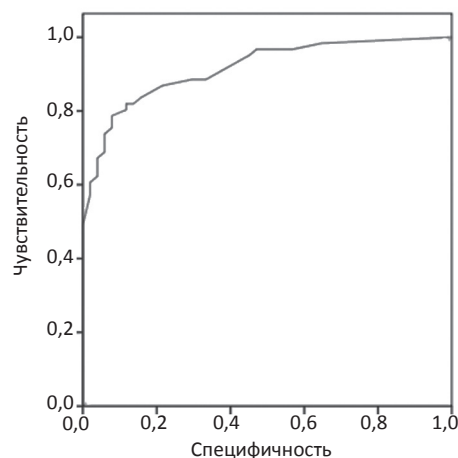


Рис. 1. ROC-кривая прогностической модели при разделении пациентов на группы до и после 70 лет с учетом бинарного распределения параметров до операции при длительности операции более или менее двух часов

Таблица 4

Значение площадей под ROC-кривыми математических моделей

№	Математическая модель	Уравнение регрессии, z	AUROC	Станд. погрешность	Доверительный интервал
1	Абсолютные значения до операции, без учета длительности операции	$-1,985+0,005 \times \text{Возраст} - 1,729 \times \text{ИМТ} + 3,501 \times \text{Нарушен.ЭКГ} - 0,003 \times \text{Нб} + 0,409 \times \text{Б} + 1,553 \times \text{МНО}$	0,863	0,035	0,795–0,931
2	Абсолютные значения до операции с учетом длительности операции	$-2,023+0,005 \times \text{Возраст} - 1,728 \times \text{ИМТ} + 3,502 \times \text{Нарушен.ЭКГ} - 0,003 \times \text{Нб} + 0,408 \times \text{Б} + 1,559 \times \text{МНО} + 0,005 \times \text{Длит. операции}$	0,863	0,035	0,795–0,931
3	Абсолютные значения до операции с учетом длительности операции более или менее двух часов	$-0,418+0,002 \times \text{Возраст} - 1,752 \times \text{ИМТ} + 3,518 \times \text{Нарушен.ЭКГ} - 0,005 \times \text{Нб} + 0,595 \times \text{Б} + 1,248 \times \text{МНО} - 1,154 \times \text{Длит. операции}$	0,869	0,035	0,800–0,937
4	Разделение пациентов на группы до и после 70 лет с абсолютными значениями параметров до операции без учета длительности операции	$-2,614+1,580 \times \text{Возраст} - 1,787 \times \text{ИМТ} + 3,346 \times \text{Нарушен.ЭКГ} - 0,000 \times \text{Нб} + 0,575 \times \text{Б} + 1,876 \times \text{МНО}$	0,868	0,035	0,800–0,936
5	Разделение пациентов на группы до и после 70 лет с абсолютными значениями параметров до операции с учетом длительности операции	$-2,721+1,602 \times \text{Возраст} - 1,782 \times \text{ИМТ} + 3,366 \times \text{Нарушен.ЭКГ} - 0,000 \times \text{Нб} + 0,569 \times \text{Б} + 1,896 \times \text{МНО} + 0,022 \times \text{Длит. операции}$	0,867	0,032	0,799–0,935
6	Разделение пациентов на группы до и после 70 лет с абсолютными значениями параметров до операции с учетом длительности операции более или менее двух часов	$-1,186+1,460 \times \text{Возраст} - 1,818 \times \text{ИМТ} + 3,274 \times \text{Нарушен.ЭКГ} - 0,003 \times \text{Нб} + 0,574 \times \text{Б} + 1,605 \times \text{МНО} - 1,104 \times \text{Длит. операции}$	0,883	0,032	0,820–0,946
7	Бинарное распределение параметров до операции, с абсолютным значением возраста, без учета длительности операции	$-1,771+0,018 \times \text{Возраст} - 1,284 \times \text{ИМТ} + 3,326 \times \text{Нарушен.ЭКГ} + 1,233 \times \text{Нб} + 0,439 \times \text{Б} + 2,589 \times \text{МНО}$	0,904	0,028	0,850–0,958
8	Бинарное распределение параметров до операции, с абсолютным значением возраста с учетом длительности операции	$-2,171+0,020 \times \text{Возраст} - 1,278 \times \text{ИМТ} + 3,325 \times \text{Нарушен.ЭКГ} + 1,296 \times \text{Нб} + 0,462 \times \text{Б} + 2,737 \times \text{МНО} - 0,061 \times \text{Длит. операции}$	0,906	0,027	0,854–0,959
9	Бинарное распределение параметров до операции, с абсолютным значением возраста с учетом длительности более или менее двух часов	$-1,443+0,020 \times \text{Возраст} - 1,295 \times \text{ИМТ} + 3,356 \times \text{Нарушен.ЭКГ} + 1,170 \times \text{Нб} + 0,493 \times \text{Б} + 2,368 \times \text{МНО} - 0,542 \times \text{Длит. операции}$	0,903	0,028	0,848–0,958
10	Разделение пациентов на группы до и после 70 лет с учетом бинарного распределения параметров до операции, без учета длительности операции	$-1,007+1,810 \times \text{Возраст} - 1,293 \times \text{ИМТ} + 3,323 \times \text{Нарушен.ЭКГ} + 1,058 \times \text{Нб} + 0,516 \times \text{Б} + 2,677 \times \text{МНО}$	0,916	0,025	0,866–0,965
11	Разделение пациентов на группы до и после 70 лет с учетом бинарного распределения параметров до операции и длительности операции	$-1,268+1,819 \times \text{Возраст} - 1,277 \times \text{ИМТ} + 3,343 \times \text{Нарушен.ЭКГ} + 1,115 \times \text{Нб} + 0,534 \times \text{Б} + 2,799 \times \text{МНО} + 0,055 \times \text{Длит. операции}$	0,919	0,024	0,872–0,967
12	Разделение пациентов на группы до и после 70 лет с учетом бинарного распределения параметров до операции при длительности операции более или менее двух часов	$-0,427+1,961 \times \text{Возраст} - 1,317 \times \text{ИМТ} + 3,372 \times \text{Нарушен.ЭКГ} + 0,955 \times \text{Нб} + 0,579 \times \text{Б} + 2,352 \times \text{МНО} - 0,749 \times \text{Длит. операции}$	0,916	0,026	0,865–0,966

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ЭКГ – электрокардиограмма, Нб – гемоглобин, Б – белок, МНО – международное нормализованное отношение в коагулограмме, Длит.операции – предположительная длительность операции, AUROC – площадь ROC-кривой

Таблица 5

Точки отсечения для построения решающего правила

Математическая модель	Разделение пациентов на группы до и после 70 лет с учетом бинарного распределения параметров до операции с учетом длительности операции более или менее двух часов			
Выбор Cut-off	Se	Sp	Вероятность летального исхода, %	Зона
$Se > 0,9$ $Sp > 0,7$	0,885	0,667	$p \leq 23,7$	Зеленая
$0,7 < Se < 0,9$ $0,7 < Sp < 0,9$	$> 0,705$ $< 0,885$	$< 0,667$ $> 0,941$	$23,7 < p < 80,9$	Желтая
$Se > 0,7$ $Sp > 0,9$	0,705	0,941	$p \geq 80,9$	Красная

Примечание: p – вероятность летального исхода, Se – чувствительность, Sp – специфичность

Рис. 2. Окно ввода данных о пациенте

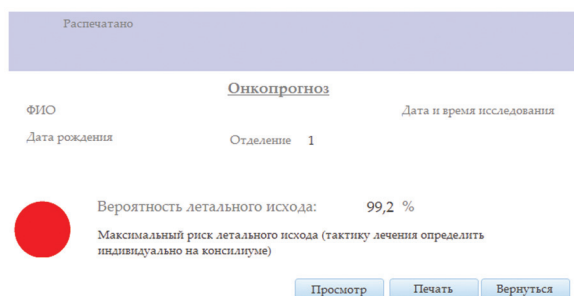


Рис. 3. Окна печати вывода полученных результатов в виде светового

выявлять подавляющее большинство пациентов с неблагоприятными исходами (70 %) [18].

Решающее правило было построено по типу светового: Зеленый, Желтый, Красный. Зеленый означает минимальный риск летального исхода онкохирургического пациента, Красный – максимальный риск летального исхода и Желтый – пациенты, требующие предоперационной коррекции состояния (табл. 5). В Зеленую зону были отнесены пациенты, у которых расчетное значение вероятности летального исхода было ниже первой точки отсечения. При этом первая точка отсечения выбиралась на уровне вероятности летального исхода, при котором значение чувствительности было более 0,9 и значение чувствительности не менее 0,7, что позволило бы выделить пациентов с низким риском летального исхода. В Красную зону были отнесены пациенты, у которых расчетное значение вероятности летального исхода было ниже второй точки отсечения. В свою очередь, вторая точка отсечения была выбрана на уровне вероятности летального исхода, при котором значение чувствительности модели было не менее 0,7, а значение специфичности было не менее 0,9, что позволило выбрать пациентов с максимальным риском летального исхода [18]. Пациенты, чьи вероятности летального исхода

были в промежутке между первой и второй точками отсечения, были отнесены в Желтую зону.

На основании полученных данных решающее правило выглядит следующим образом:

- при $p \leq 23,7$ – пациенты относятся в Зеленую зону;
- при $p < 80,9$ и $p > 23,7$ – пациенты относятся в Желтую зону;
- при $p \geq 80,9$ – пациенты относятся в Красную зону.

Решающее правило было реализовано с помощью стандартного программного обеспечения Access Microsoft Office Access 2007 в виде программного продукта «Онкопрогноз 1.0», позволяющего произвести расчеты на любом персональном компьютере с указанными приложениями.

Данная программа состоит из вкладок:

- начало работы;
- инструкция;
- окна расчета вероятности летального исхода;
- окна печати вывода полученных результатов в виде светового;

Полученные результаты выглядят соответствующим образом (см. рис. 2 и 3).

Разработанная программа прогноза осложненного течения раннего послеоперационного периода у соматически ослабленных больных позволяет не только прогнозировать летальный исход с чувствительностью более 90 % и специфичностью более 70 %, а также мотивированно отказывать в оперативном вмешательстве, предложив альтернативные методы лечения, но и предоставляет возможность определить группу пациентов нуждающаяся в предоперационной подготовке.

Заключение

Рассмотренные параметры функционального состояния органов и систем для прогноза летального исхода хирургических пациентов онкологического профиля (с пятью и более сопутствующими заболеваниями) позволили определить факторы, влияющие на исход лечения хирургических пациентов с онкопатологией. К полученным факторам, позволяющим отнести пациента в группу умерших или выживших, отнесены: возраст, индекс массы тела, наличие нарушения ритма сердца, значение уровня гемоглобина в крови, наличие белка в моче, и уровень показателя МНО коагулограммы. Профессиональное радиационное воздействие при условии соблюдения норм радиационной безопасности не оказало влияния на решение необходимости проведения хирургического вмешательства у пациентов онкохирургического профиля.

Данные факторы дали возможность построить математические модели, позволяющие разделить пациентов на группы с благоприятным и неблагоприятным исходами, с возможностью определения прогнозируемой вероятности летального исхода. Последующий анализ полученных ROC-кривых позволил выделить прогностическую модель с наилучшей прогностиче-

ской точностью. На основании анализа ROC-кривой построено решающее правило путем определения точки отсечения, позволяющей разделить пациентов на группы по конечному исходу хирургического лечения с чувствительностью более 0,9 и специфичностью не менее 0,7. Программный продукт, основанный на данном решающем правиле, позволяет ранжировать пациентов по степени риска летального исхода на три группы: Зеленая – группа с минимальным риском летального исхода; Желтая – группа, требующая проведения предоперационной подготовки, и Красная – группа с максимальным риском летального исхода, для которой тактику лечения необходимо определить индивидуально на консилиуме. Данное решение позволяет определить конкретные факторы риска для онкохирургического пациента, ранжировать вклад каждого из факторов в конечный исход лечения, а также определить пути дополнительной диагностики и коррекции отклоненных показателей на этапе предоперационной подготовки.

Прогностическая модель, а также программа может быть использована врачами хирургических специальностей на этапе от первичного контакта с пациентом до принятия решения на оперативное вмешательство.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Профессиональная заболеваемость работников предприятий, прикрепленных на медицинское обслуживание к ФМБА России. // II научно-практическая конференция ФМБА России «Современные аспекты промышленного здравоохранения в системе федерального медико-биологического агентства», Москва, 24.11.2006. Под общ. ред. В.В. Уйбы. – М. 2006. С. 115–118.
 2. Демин С.Н., Кротов В.А. Основные задачи промышленно-санитарного надзора на современном этапе // М-лы конференции «80 лет Госсанэпидслужбе РФ и 55 лет Федеральному управлению “Медбиоэкстрем”». Под ред. В.А. Кротова. – СПб. 2002. С. 99–106.
 3. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex I. Epidemiological evaluation of radiation-induced cancer. United Nations. New York. 2000. P. 297–450.
 4. Криворучко И.А., Тарабан И.А. Повторные операции при внутрибрюшных послеоперационных осложнениях // Хирургия (Восточная Европа). 2012. № 3. С. 66–67.
 5. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестн. Рос. онкол. науч. центра им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 20. № 3 (прил. 1).
 6. Mohammed S., Van Buren Ii G., McElhany A., et al. Delayed gastric emptying following pancreaticoduodenectomy: Incidence, risk factors, and healthcare utilization // W. J. Gastrointest. Surg. 2017. Vol. 9. № 3. P. 73–81. DOI: 10.4240/wjgs.v9.i3.73.
 7. Кукош М.В., Демченко В.И., Гомозов Г.И. Лечебно-диагностический алгоритм для больных с внутрибрюшными послеоперационными осложнениями // Мед. альманах. 2011. № 2. С. 96–98.
 8. Бакурова Е.М., Миронова К.А., Зуйков С.А., Верховая О.А. Некоторые патохимические механизмы развития гемической гипоксии у больных раком желудка // Таврический мед.-биол. вестник. 2012. Т. 15. № 3–2. С. 31–33.
 9. Бухвалов А.Г., Лебедева Ю.В., Грекова Н.М., Бордуновский В.Н. Возможности снижения числа послеоперационных осложнений и летальных исходов при гнойно-деструктивных осложнениях небилиарного острого тяжелого панкреатита // Фундаментальные исследования. 2015. № 1-1. С. 41–45.
 10. Colloca G., Monfardini S. // J. Geriatr. Oncol. 2017. Vol. 27. PII: S1879-4068(17)30031-0. DOI: 10.1016/j.jgo.2017.02.005.
 11. Власов П.А., Зубенков М.В., Мыкот Е.Н. Коррекция проявлений хирургической агрессии в раннем послеоперационном периоде // В кн.: «Актуальные вопросы медицинской науки. Сб. науч. работ студентов и молодых ученых Всероссийской конференции с международным участием. Тезисы докладов. – Ярославская гос. мед. академия. 2009. С. 233–234.
 12. González-Martínez, S., Martín-Baranera M., Martí-Sauri I. et al. Comparison of the risk prediction systems POSSUM and P-POSSUM with the Surgical Risk Scale: A prospective cohort study of 721 patients // Int. J. Surg. 2016. Vol. 29. P. 19–24. DOI: 10.1016/j.ijsu.2016.03.005.
 13. Кобринский Б.А., Зарубина Т.В. Медицинская информатика. – М.: Академия. 2009. 192 с.
 14. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера. 2000. 312 с.
 15. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика. 1998. 462 с.
 16. Harrell F.E., Califf R.M., Pryor D.P. Regression models for prognostic prediction: advantages, problems and suggested solutions // Stat. Med. 1984. № 3. P. 143.
 17. Hosmer D.W., Lemeshow S. Applied Logistic Regression [электронный ресурс]. – John Wiley and Sons. New York. 2000. P. 397.
 18. Васильева И.В. Оценка точности прогностических шкал в условиях специализированного стационара у детей с травмами: дис. к-та мед. наук. М. 2017. 153 с.
- Для цитирования:** Удалов Ю.Д., Васильева И.В., Гордиенко А.В., Бахарев С.А. Математическая модель и программное обеспечение для прогнозирования вероятности летального исхода онкохирургических пациентов, подвергавшихся радиационному воздействию в условиях производства // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 2. С. 25–32. DOI: 10.12737/article_5ac61d88969a97.33709654

Mathematical Model and Software for Prognosis the of Probability of the Lethal Outcome of Oncosurgical Patients Exposed to Radiation Exposure in the Conditions of Production

Yu.D. Udalov¹, I.V. Vasilyeva¹, A.V. Gordienko², S.A. Bakharev¹

1. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: fmbsc-fmba@bk.ru;

2. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

Yu.D. Udalov – PhD Med., Deputy Director General; I.V. Vasilyeva – PhD Med., Medical Statistician; A.V. Gordienko – Dr. Sc. Med., Prof., Head of Dep.; S.A. Bakharev – Physician, Anesthesiologist

Abstract

Purpose: Identification of risk factors that influence the outcome of the patient, their ranking on the contribution to the outcome of treatment, as well as determining the possibility of their additional diagnostic evaluation and correction in the deviation at the preoperative preparation stage with the subsequent construction of a prognostic model.

Material and methods: The study included patients who received treatment in the surgical department in A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center from January 2009 to July 2017, including workers of nuclear facilities that are exposed to ionizing radiation in professional conditions. The study was conducted in 112 patients, 42 of whom (37.5 %) were men and 70 (62.5 %) women aged 25 to 85 years (59.6 ± 13.2). Among the persons included in the study, 25 men and 26 women were exposed to long-term exposure to ionizing radiation from external sources under production conditions during labor activity within the limits of annual maximum permissible doses, averaged 124.6 ± 10.7 mSv. The work experience under conditions of exposure to ionizing radiation ranged from 5 to 35 years, an average of 24 years. The mean age was 59.1 ± 13.4 years. At the end of hospitalization after surgical treatment, 51 patients were discharged (45.5 %), and 61 (54.5 %) died. In all patients, the parameters of the functioning of various organs and systems were collected, including taking into account the anamnestic data of oncological patients, with differentiation in the final outcome of surgical treatment. To determine the leading risk factors for the lethal outcome of the oncosurgical patient, the Fisher criterion χ^2 was used. Based on the leading risk factors for constructing mathematical models, the logistic regression equation was used. The mathematical models were analyzed by researching the area under the ROC curves.

Results: Using the Fisher criterion χ^2 , factors were determined by which the groups of survivors and died patients differ: patient age, body mass index, history of heart rhythm disorders, fraction of cardiac output, Hb level in the blood, presence of protein in urine, INR indicator in coagulograms. Based on the identified factors, twelve mathematical models were constructed using the binary logistic regression method, allowing patients to be divided into groups with the outcomes of hospitalization died / survived after surgery. A mathematical model with the best discriminating ability was chosen. Based on the prognostic model, a decision rule was designed that allows to rank patients into three groups: green (patients with a minimal risk of death), yellow (patients who need preoperative correction), red (patients with the maximum risk of death, decision about surgery is necessary to be solved on a consultation).

Key words: prognostic score, prognosis of lethal outcome of oncosurgical patients, radioactive exposure

REFERENCES

- Occupational morbidity of employees of enterprises contracted for medical services to the FMBA of Russia. II Scientific and Practical Conference of the Federal Medical Biological Agency of Russia "Modern Aspects of Industrial Health in the System of the Federal Medical Biological Agency", Moscow, 2006, Nov 24. Uiba VV, editor. Moscow; 2006. P. 115–118. (In Russ.).
- Demin SN, Krotov VA. The main tasks of industrial and sanitary supervision at the current stage. Materials of the conference 80 years of the State Sanitary and Epidemiological Service of Russia and 55 years of the Federal Agency "Medbioextrem". Krotova VA, editor. St. Petersburg; 2002:99–106. (In Russ.).
- UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex I. Epidemiological evaluation of radiation-induced cancer. United Nations. New York; 2000:297–450.
- Krivoruchko IA, Taraban IA. Repeated operations with intra-abdominal postoperative complication. Surgery Eastern Europe. 2012;(3):66–67. (In Russ.).
- Davydov MI, Axel EM. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2007 // Vestn. N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS. 2009;20(3) (Appendix 1). (In Russ.).
- Mohammed S, Van Buren LiG, McElhany A, et al. Delayed gastric emptying following pancreaticoduodenectomy: Incidence, risk factors, and healthcare utilization. World J Gastrointest Surg. 2017 Mar 27;9(3):73–81. DOI: 10.4240/wjgs.v9.i3.73.
- Kukosh MV, Demchenko VI, Gomozyov GI. Treatment-diagnostic algorithm for patients with intra-abdominal postoperative complications. Med. Almanac. 2011;(2):96–98. (In Russ.).
- Bakurova EM, Mironova KA, Zuiikov SA, Verkhova OA. Some pathochemical mechanisms of the development of hemic hypoxia in patients with gastric cancer. Tavrichesky Med. Biol. Bull. 2012;15(3–2):31–33. (In Russ.).
- Bukhvalov AG, Lebedeva YuV, Grekova NM, Bordunovskiy VN. Opportunities to reduce the number of postoperative complications and deaths in purulent-destructive complications of non-biliary acute severe pancreatitis. Fundamental Studies. 2015;(1–1):41–45. (In Russ.).
- Colloca G, Monfardini S. A contribution to the future of geriatric oncology training: The SIOG Treviso advanced course // J Geriatr Oncol. 2017 Feb 27. pii: S1879-4068(17)30031-0. DOI: 10.1016/j.jgo.2017.02.005.
- Vlasov PA, Zubenkov MV, Mykot EN. Correction of manifestations of surgical aggression in the early postoperative period. In: Actual questions of medical science Collection of scientific works of students and young scientists of the All-Russian conference with international participation: Abstracts. Yaroslavl State Medical Academy. 2009:233–4.
- Gonzalez-Martinez S, Martin-Baranera M, Marti-Sauri I et al. Comparison of the risk prediction systems POSSUM and P-POSSUM with the Surgical Risk Scale: A prospective cohort study of 721 patients. Int J Surg. 2016 May;29:19–24. DOI: 10.1016/j.ijsu.2016.03.005.
- Kobrinisky BA, Zarubina TV. Medical Informatics. Moscow: Academy. 2009. 192 p.
- Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Applying package application programs STATISTICA. Moscow: MediaSphere. 2000. 312 p.
- Glantz Stanton A. Primer of BIOSTATISTICS. Moscow: Practica. 1999. 462 p.
- Harrell FE, Califf RM, Pryor DP. Regression models for prognostic prediction: advantages, problems and suggested solutions. Stat Med. 1984;(3):143.
- Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Logistic Regression [electronic resource]. John Wiley and Sons. New York. 2000. 397 p.
- Vasilyeva IV. [Estimation of accuracy of prognostic scales in the conditions of the specialized hospital in children with injuries]: dis. Dr. Sc. Med. Sci. Moscow; 2017. 153 p.

For citation: Udalov YuD, Vasilyeva IV, Gordienko AV, Bakharev SA. Mathematical Model and Software for Prognosis the of Probability of the Lethal Outcome of Oncosurgical Patients Exposed to Radiation Exposure in the Conditions of Production. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(2):25–32. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5ac61d88969a97.33709654