

Влияние сопутствующих заболеваний на исход ишемического инсульта

И.Г. ОВАНЕСЯН¹, Р.А. ОВАНЕСЯН^{2*}

¹Медицинский центр «Сурб Григор Лусаворич», Министерство здравоохранения, Республика Армения; ²Ереванский государственный университет, Министерство образования и науки, Республика Армения

Цель исследования. Определение степени влияния конфаундеров на исход ишемического инсульта (ИИ). **Материал и методы.** В проспективное клиническое когортное исследование включены 108 больных с ИИ. В зависимости от исхода заболевания выделено две группы: 1-я ($n=93$) — выжившие; 2-я ($n=15$) — с летальным исходом. **Результаты.** У 80 (74,1%) больных имелись те или иные сопутствующие заболевания. У 28 (25,9%) больных сопутствующей патологии не отмечалось (не учитывая факторы риска: атеросклероз, артериальную гипертензию, сахарный диабет, ишемическую болезнь сердца). Критерий χ^2 Пирсона составил $\chi^2(1)=0,005$ ($p=0,944$), что показывает отсутствие статистически значимой связи между вероятностью наступления летального исхода и наличием конфаундеров. Относительный риск составил 0,963 при 95% ДИ от 0,333% до 2,779%, что свидетельствует о практически равной вероятности наступления как благоприятного, так и летального исходов. **Заключение.** Наличие или отсутствие конфаундеров, отмеченных у больных рассматриваемой когорты, не влияет на вероятность наступления благоприятного или летального исходов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, конфаундеры, относительный риск.

The influence of confounders on the outcome of ischemic stroke

I.G. HOVHANNISYAN, R.A. HOVHANESSYAN

Medical Center 'St. Gregory the Illuminator', Ministry of Health, Republic of Armenia; National Institute of Health, Ministry of Health, Republic of Armenia

Objective. To determine the degree of influence of the confounders on the outcome of ischemic stroke (IS). **Material and methods.** One hundred and eight patients were included in the prospective clinical cohort study. Based on disease outcomes, two groups of patients were singled out: 1st group — survivors ($n=93$), 2nd group — patients with fatal outcomes ($n=15$). **Results.** Concomitant diseases were found in 80 (74.1%) patients. Twenty-eight (25.9%) patients had no concomitant pathology (without taking into account atherosclerosis, arterial hypertension, diabetes mellitus and coronary heart disease). The Pearson χ^2 test was 0.005 ($p=0.944$), which indicated that there was no significant association between the fatal outcome and the presence of confounders. The relative risk (RR) was 0.963 (95% CI 0.333—2.779), indicating that the likelihood of a favorable or fatal outcome was almost equal. **Conclusion.** Therefore, the presence or absence of confounders noted in patients of our cohort does not affect the likelihood of a favorable or fatal outcome.

Keywords: ischemic stroke, confounders, relative risk.

Кроме фактора риска (основной изучаемый фактор), объекты исследования могут характеризоваться рядом других неучтенных моментов (так называемые сопутствующие или вмешивающиеся факторы), влияние которых может исказить эффект фактора риска, т.е. природа сопутствующих факторов может быть такой, что часть изменчивости результата (исхода) может объясняться изменчивостью сопутствующих факторов, а не непосредственным влиянием фактора риска [1]. Такие факторы называются конфаундерами (*англ.*: confounding factor, confounder) и могут привести к появлению систематической ошибки, связанной с вмешивающимися факторами (*англ.*: confounding bias).

Особенно важным представляется определение влияния конфаундеров на течение и прогноз таких социально

значимых болезней, как инфаркт миокарда и инсульт [2, 3]. Следует отметить, что в Армении с 2010 по 2016 г. наблюдается неуклонный рост показателей заболеваемости и распространенности ишемического инсульта (ИИ) [4]. Заболеваемость ИИ в 2016 г. составила 1137 случаев (38,0 на 100 000 населения) в год, а распространенность — 2675 случаев (89,4 на 100 000 населения). Смертность от ИИ в 2016 г. составила 1201 случай (40,1 на 100 000 населения).

Цель исследования — определение степени влияния конфаундеров на исход ИИ.

Материал и методы

В настоящее проспективное клиническое когортное исследование включены 108 больных с ИИ, находившихся

ся на лечении в отделении сосудистой неврологии МЦ «Сурб Григор Лусаворич» в период с 2010 по 2013 гг.

Критерии включения: ИИ полушарной локализации; госпитализация больных в первые 24 ч от момента развития ИИ; больные, выжившие к исходу 7-х суток госпитализации. **Критерии невключения:** госпитализация больных в сроки более 24 ч, интракраниальное кровоизлияние, инфаркт миокарда, тяжелая форма сахарного диабета, инфекционные заболевания, печеночная недостаточность, почечная недостаточность, злокачественные новообразования, психические заболевания, беременность.

Исследования проводили в остройший (1-е сутки госпитализации) и острый (7-е сутки госпитализации) периоды.

В исследуемую когорту вошли 59 (54,6%) мужчин и 49 (45,4%) женщин. Возраст больных колебался от 30 до 90 лет, средний — $67,56 \pm 11,34$ года при 95% ДИ от 65,39% до 69,72%. Среди обследованных 93 (86,1%) больных выписались из клиники с улучшением состояния (1-я группа), а у 15 (13,9%) больных (2-я группа) наступил летальный исход.

В нашем исследовании у больных с ИИ конфаундерами являлись сопутствующие заболевания. Следует отметить, что в список конфаундеров мы не включили основные модифицируемые факторы риска ИИ (атеросклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца). Тем не менее считаем эти заболевания как факторами риска, так и сопутствующими, отягочающими течение основной патологии, состояниями.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS-21.0. Проверку нормальности распределения переменных осуществляли согласно критерию Колмогорова—Смирнова. Данные представлены в виде частот (%). Учитывая, что переменные «исход» и «конфаундер» являются номинальными, а наше исследование является когортным, для определения вероятности наступления благоприятного или летального исходов в зависимости от частоты конфаундеров применяли критерий согласия χ^2 Пирсона [5] и проводили расчет относительного риска (ОР).

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования проведен анализ структуры и частоты встречаемости конфаундеров в когорте больных с ИИ.

Как видно из **табл. 1**, у 80 (74,1%) больных имелись те или иные сопутствующие заболевания. У 28 (25,9%) больных сопутствующей патологии не отмечалось (при условии, что не учитывались атеросклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет и ИБС). Если учитывать эти патологии, то сопутствующие заболевания имелись у 101 (93,5%) больного с ИИ. Весьма примечательно, что 7 из 28 больных были курящие мужчины в возрасте от 30 до 52 лет, у которых в качестве причины развития ИИ отмечался тяжелый стресс.

Учитывая, что переменные исход и конфаундер являются номинальными, для дальнейшего анализа был применен критерий согласия χ^2 Пирсона. В **табл. 2—6** приводятся результаты расчета фактической и ожидаемой частоты конфаундеров в группах выживших и умерших больных, критерия согласия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса, значения точного критерия Фишера, критериев λ и τ Гудмена—Краскела, коэффициенты сопряженности и неопределенности, а также расчет относительного риска (ОР), произведенные при помощи четырехпольной таблицы сопряженности (crosstabs).

Как видно из **табл. 2**, из 80 больных наблюдавшейся когорты, у 69 (86,3%) при наличии конфаундеров отмечался благоприятный, а у 11 (13,8%) — летальный исход. Из 28 больных с отсутствием конфаундеров у 24 (85,7%) отмечался благоприятный, а у 4 (14,3%) — летальный исход.

Как видно из **табл. 3**, критерий χ^2 Пирсона составляет: $\chi^2_{(1)} = 0,005$ ($p = 0,944$). Данное значение критерия χ^2 меньше критического (3,841; $\alpha = 0,05$ при одной степени свободы), следовательно, между вероятностью наступления летального исхода и наличием конфаундеров статистически значимая связь отсутствует. Значение критерия χ^2 с поправкой Йетса равно 0,000 ($p = 0,000$), а отношение правдоподобия составляет 0,005 ($p = 0,944$), что также меньше критического значения (3,841). Следовательно, подтверждается отсутствие связи между наступлением благоприятного/летального исходов и наличием/отсутствием конфаундеров.

Перечисленные критерии дают приблизительную (асимптотическую) оценку вероятности распределения при верности нулевой гипотезы об отсутствии связи между фактором риска (конфаундер) и исходом ИИ. Точную вероятность можно рассчитать с помощью критерия Фишера. Как видно из **табл. 3**, уровень значимости, согласно критерию Фишера, составляет 1,000 ($p = 0,583$), что также

Таблица 1. Структура и частота встречаемости конфаундеров у больных с ИИ

Конфаундер	Частота заболеваний			
	от общего числа заболеваний		от общего числа больных	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Нет сопутствующей патологии	—	—	28	25,9
Варикозная болезнь нижних конечностей	25	31,3	25	23,1
Остеохондроз шейного отдела позвоночника	18	22,5	18	16,7
Паховая грыжа	11	13,7	11	10,2
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	11	13,7	11	10,2
Хронический колит	8	10,0	8	7,4
Мочекаменная болезнь	4	5,0	4	3,7
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	2	2,5	2	1,9
Хронический бронхит	1	1,3	1	0,9
Всего	80	100	108	100

Примечание. Структура и частота сопутствующих заболеваний представлены по убыванию.

Таблица 2. Фактическая и ожидаемая частоты благоприятного/летального исходов ИИ

Конфаундер	Показатель	Группа		Всего
		1-я	2-я	
Есть	Частота	69	11	80
	Ожидаемая частота	68,9	11,1	80,0
	% в конфаундерах	86,3	13,8	100,0
Нет	Частота	24	4	28
	Ожидаемая частота	24,1	3,9	28,0
	% в конфаундерах	85,7	14,3	100,0
Всего	Частота	93	15	108
	Ожидаемая частота	15,0	93,0	108,0
	% в конфаундерах	86,1	13,9	100,0

Таблица 3. Оценка значимости различий в исходе ИИ в зависимости от частоты конфаундеров

Критерий	Значение	Степень свободы	Уровень значимости		
			асимптотическая (двухсторонняя)	точная (двухсторонняя)	точная (односторонняя)
χ^2 Пирсона	0,005	1	0,944	—	—
Поправка Йетса	0,000	1	1,000	—	—
Отношение правдоподобия	0,005	1	0,944	—	—
Критерий Фишера	—	—	—	1,000	0,583

Таблица 4. Оценка прогноза наступления благоприятного/летального исходов ИИ в зависимости от частоты конфаундеров

Критерий	Значение	Асимптотическая ошибка	Асимптотическая значимость
λ Гудмена—Краскела	0,000	0,000	—
τ Гудмена—Краскела	0,000	0,001	0,000
U коэффициент неопределенности	0,000	0,001	0,000

Таблица 5. Оценка силы связи между исходом ИИ и частотой конфаундеров

Критерий	Значение	Сила связи	Уровень значимости
Коэффициент j	-0,007	Несущественная	0,944
V Крамера	0,007	Несущественная	0,944
Коэффициент сопряженности	0,007	Несущественная	0,944

свидетельствует об отсутствии статистически значимой связи между наступлением летального исхода и наличием конфаундеров.

При анализе номинальных переменных следует проводить расчет величины ошибки при прогнозировании значений зависимой переменной (исход) с помощью независимой переменной (конфаундер), а также определить степень неточности прогноза.

Как видно из табл. 4, коэффициенты Гудмена—Краскела и коэффициент неопределенности составляют: $\lambda=0,000$, $\tau=0,000$ и $U=0,000$ ($p<0,001$). Эти данные свидетельствуют о том, что информация о наличии/отсутствии конфаундеров несколько не улучшает прогнозирование наступления исхода.

Значение уровня значимости (p) во многом зависит от объема выборки. Даже сильную статистическую связь сложно выявить при малом числе наблюдений, в то время как при больших выборках даже слабая и клинически малозначимая связь становится статистически значимой. Поэтому рекомендуется представлять не только достигну-

тые уровни значимости, но и оценивать величину эффекта (англ.: effect size), т.е. силу связи между признаками [5].

Как видно из табл. 5, между конфаундерами и исходом имеется несущественная статистически незначимая связь: коэффициент $j=-0,007$; V Крамера=0,007; коэффициент сопряженности =0,007 (для всех коэффициентов $p=0,944$).

Так как проведенное исследование имело дизайн когортного, организованного по принципу «до—после», мы рассчитали также ОР наступления исхода ИИ.

Так, ОР=0,963 при 95% ДИ от 0,333 до 2,779, что свидетельствует о практически равной вероятности наступления благоприятного или летального исходов. Однако диапазон ДИ включает 1, а это означает, что результат не является статистически значимым. Несмотря на это, ширина ДИ дает четкое представление о том, какие значения ОР может принимать в 95% случаев, и это позволяет отнести результаты к клинически важным (англ.: clinical importance). Следовательно, можно утверждать: наличие или отсутствие конфаундеров, отмеченных у больших рас-

смаатриваемой когорты, не влияет на вероятность наступления благоприятного или летального исходов ИИ.

Финансирование исследований производилось при содействии Государственного комитета по науке Министерства образования и науки Республики Армения (грант №11-3б496); источник финансирования не участвовал в

определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также принятии решения о публикации результатов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Вараксин А.Н., Шалаумова Ю.В., Панов В.Г. Принципы контроля конфаундеров в сравнительных исследованиях в экологии: стандартизация и регрессионные модели. *Принципы экологии*. 2014;1:4-14. [Varaksin AN, Shalaumova YuV, Panov VG. The principles of control of confeders in comparative studies in ecology: standardization and regression models. *Printsipy ekologii*. 2014;1:4-14. (In Russ.)].
2. Костенко Е.В., Полунин В.С., Полунина Н.В. Влияние сопутствующей заболеваемости на особенности реабилитационного процесса после инсульта. *Лечебное дело*. 2017;4:27-23. [Kostenko VE, Polunin VS, Polunina NV. The effect of concomitant morbidity on the features of the rehabilitation process after a stroke. *Lechebnoe delo*. 2017;4:27-23. (In Russ.)].
3. Фисенко Н.К. Особенности возрастной структуры, заболеваний, сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, ожирение) пациентов неврологического отделения ККБ №2. *Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России*. 2015;4(21):1-7. [Fisenko NK. Features of age, structure, concomitant diseases (arterial hypertension, diabetes mellitus, chronic heart failure, obesity) of patients of neurological separation of Regional Clinical Hospital №2. *Vestnik obshchestvennogo zdorov'ya i zdravookhraneniya Dal'nego Vostoka Rossii*. 2015;4(21):1-7. (In Russ.)].
4. *Статистический ежегодник «Здоровье и здравоохранение»*. Ереван, 2017. (на арм.). Ссылка активна на 31.03.18. Доступно по: http://www.moh.am/uploadfiles/Health_Stat_Book_2015_PDF.pdf [*Statistical Year-book «Health and health care»*. Yerevan. 2017. (In Armen.). Accessed March 31, 2018. Available at: http://www.moh.am/uploadfiles/Health_Stat_Book_2015_PDF.pdf]
5. Гржибовский А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения). *Экология человека*. 2008;6:58-68. [Grjibovski AM. Analysis of nominal data (independent observations). *Ekologiya cheloveka*. 2008;6:58-68. (In Russ.)].