

## АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВО ВРЕМЯ ТЕЧЕНИЯ COVID-19

Л. А. БОЧКАРЁВА<sup>1</sup>, И. А. ЛАКМАН<sup>2</sup>, Н. Ш. ЗАГИДУЛЛИН<sup>3</sup>

<sup>1</sup> lustig\_3.14@list.ru, <sup>2</sup> lackmania@mail.ru, <sup>3</sup> znaufal@mail.ru

ФГБОУ ВО «Уфимский государственный авиационный технический университет» (УГАТУ)

**Аннотация.** В статье проводится анализ выживаемости пациентов больных сахарным диабетом, целями которого является прогнозирование выживаемости и оценка вероятности наступления критического исхода во время течения COVID-19. Для построения кривых выживаемости используется метод Каплана-Майера. Сам анализ и построение кривых реализованы в программной среде R.

**Ключевые слова:** анализ выживаемости, кривая выживаемости, цензурированные данные, метод Каплана-Майера, сахарный диабет, COVID-19.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сахарный диабет является одним из самых распространенных заболеваний во всем мире. Согласно данным, опубликованным Международной диабетической федерацией (IDF), во всем мире насчитывается около 537 миллионов взрослых, которые имеют в своем анамнезе данное заболевание [1]. Начиная с 2019–2020 гг. люди по всему миру столкнулись с новым штаммом коронавирусной инфекции, который получил название COVID-19. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) люди с сахарным диабетом подвержены риску тяжелого течения новой коронавирусной инфекции.

Поэтому целью исследования является анализ выживаемости больных сахарным диабетом во время течения COVID-19.

### АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ, ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

Термин «выживаемость» заимствован из лексикона страховой сферы, в которой применялся для статистических расчетов при страховании жизни клиентов [2], однако позднее он нашел свое применение в медицинской, а также других сферах. Анализ выживаемости – является статистическим методом, с помощью которого можно оценить закономерности появления определенного критического события (исхода) у представителей наблюдаемой выборки во времени. Критическое событие (исход) в медицинских исследованиях не ограничивается только летальным исходом, а также может являться и выздоровлением, и наступлением рецидива, и развитием сопутствующих заболеваний и т.д.

Аналогично другим статистическим методам анализа, соответствующая функция распределения вероятности содержит в себе информацию о выборке, но не в виде плотности распределения, а в виде функции выживания. Функция выживания есть кумулятивная доля выживших к началу соответствующего интервала. Так как на разных интервалах вероятности выживания считаются независимыми, эта доля рассчитывается как произведение долей выживших объектов по всем предыдущим интервалам.

Медиана ожидаемого времени жизни – это точка на временной оси, в которой кумулятивная функция выживания равна 0.5. Промежуток времени от начального события до наступления критического исхода называется временем ожидания (временем до события).

Данные, используемые для анализа выживаемости, делятся на два типа. Данные называются полными, если окончание наблюдения обусловлено наступлением критического события. Если же до конца исследования неизвестно, произошло ли событие, или данное событие не наступило, то такие данные являются неполными или цензурированными. Цензурирование также имеет направление, в котором оно проводится: оно может быть левосторонним в том случае, если неизвестно, когда наступила начальная точка, например проявление первых симптомов заболевания, правосторонним, если известно, в какой момент эксперимент начат, и что его окончание располагается справа на временной шкале от начала, а также интервальным в том случае, если невозможно установить точную дату наступления события.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе клиники ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ, г. Уфа, был собран массив данных пациентов, поступивших в стационар с диагнозом COVID-19. Всего база насчитывает 2294 наблюдения. Массив данных содержит всю необходимую исходную информацию для формирования базы данных с целью проведения анализа выживаемости:

- 1) дату поступления в стационар;
- 2) дату выписки;
- 3) дату наступления критического события, если оно имело место быть;
- 4) наличие в анамнезе факторов риска, таких как сахарный диабет, инфаркт миокарда, инсульт и др.

Для проведения анализа в базу данных добавлены дополнительные переменные:

- 1) временной промежуток между поступлением в стационар и выпиской в днях;
- 2) переменная, закодированная «0», если событие цензурировано, и «1» – при наступлении события;
- 3) время от выписки до события в днях.

Критическое событие в данном исследовании – летальный исход.

Для оценки доли пациентов, у которых произошло событие, применен метод Каплана-Майера. Данный метод впервые предложен математиками Эдвардом Линн Капланом и Полем Майером в 1958 г. [3]. Суть метода состоит в том, чтобы оценить кумулятивную функцию выживания в момент возникновения каждого случая исхода. Каплан и Майер предложили следующую оценку функции выживаемости:

$$S(t) = \prod_{i=1}^t \left[ \frac{n-j}{n-j+1} \right]^{\delta_j}, \quad (1)$$

где  $S(t)$  – оценка функции выживания;  $n$  – общее число событий (времен окончания);  $j$  – порядковый (хронологически) номер отдельного события,  $d(j)$  равно 1, если  $j$ -ое событие означает отказ (смерть) и  $d(j)$  равно 0, если  $j$ -ое событие означает потерю наблюдения (цензурирование).  $P$  означает произведение по всем наблюдениям  $j$ , завершившимся к моменту  $t$ .

Данную оценку функции выживаемости называют также множительной оценкой, так как значение функции выживаемости в некоторый момент времени представляет собой произведение вероятностей дожития для всех предшествующих моментов времени, т.е для момента наступления критического события производится вычисление доли наблюдаемых пациентов, у которых данное событие еще не произошло.

Графическим представлением метода Каплана-Майера являются кривые выживаемости. По оси абсцисс откладывают время, в течение которого длится исследование, а по оси ординат – вероятность дожития.

Преимущество данного метода состоит в том, что оценки не зависят от временных интервалов и не требует проведения группировок.

Анализ выживаемости и построение кривых выживаемости проводился в программной среде языка R.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании участвовали 2 262 наблюдения, так как пропущенные(цензурированные) наблюдения были автоматически удалены. Из исследуемых наблюдений 267 человек (11,8%) имеют в своем анамнезе сахарный диабет (СД) первого или второго типа, при этом критическое событие наблюдалось в 13 случаях. Для группы наблюдений, не имеющих СД, критическое событие наступило 43 раза.

По оценке Каплана-Майера среднее медианное время выживания составляет 30 дней. Кривая выживаемости представлена на рис. 1.

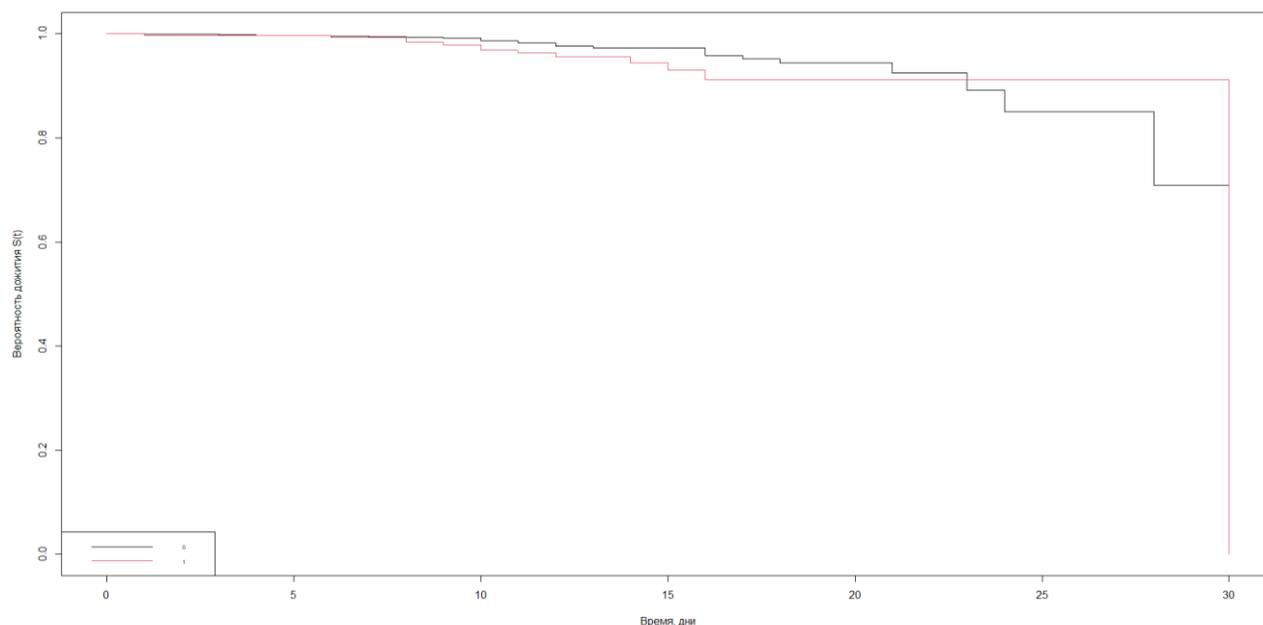


Рис. 1. Кривая выживаемости

На кривой выживаемости видно, что вероятность наступления смерти, имея сахарный диабет, выше на промежутке от 7 до 16 дней после выписки.

Проведем тесты на значимость различий выживаемости по группам: логранговый тест Мантеля-Хензеля и тест Гехана-Вилкоксона.

Результат теста Мантеля-Хензеля:

	N	Observed	Expected	$(O-E)^2/E$	$(O-E)^2/V$
df\$DM=0	1995	43	47.13	0.362	2.39
df\$DM=1	267	13	8.87	1.924	2.39

Chisq= 2.4 on 1 degrees of freedom, p= 0.1

Результат теста Гехана-Вилкоксона:

	N	Observed	Expected	$(O-E)^2/E$	$(O-E)^2/V$
df\$DM=0	1995	42.1	46.18	0.364	2.51
df\$DM=1	267	12.6	8.52	1.971	2.51

Chisq= 2.5 on 1 degrees of freedom, p= 0.1

Нулевая гипотеза состояла в том, что различий в выживаемости нет. Значение р-уровня меньше, чем 0,2, но говорить о справедливости нулевой гипотезы нельзя. Для получения более достоверных оценок необходимо учитывать совокупность факторов (возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний помимо сахарного диабета и т.д), так как каждый вносит

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В данной статье проведен анализ выживаемости Каплана-Майера больных с сахарным диабетом во время COVID-19. Рассмотрен пример реализации метода, а также пример построения кривых выживаемости в программной среде R.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Международный диабетический атлас 2021[электронный ресурс]. URL: <https://diabetesatlas.org/data/en/> (дата обращения 15.02.2022).
2. Румянцев П. О., Саенко В. А., Румянцева У. В., Чекин С. Ю. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть. 2. Анализ выживаемости и многомерная статистика. Проблемы Эндокринологии. 2009;55(6):48-56.
3. Kaplan E.L., Meier P. Non-parametric estimation for incomplete observations // J Am Stat Assoc.1958. N. 53. P. 457–81.

**ОБ АВТОРАХ**

**БОЧКАРЁВА Людмила Алексеевна**, магистрант 2-го курса АВИЭТ.

**ЛАКМАН Ирина Александровна**, доцент каф. БМИ АВИЭТ.

**ЗАГИДУЛЛИН Науфаль Шамилевич**, д.м.н, профессор каф. БМИ АВИЭТ.

**METADATA**

**Title:** Survival analysis of patients with diabetes mellitus during COVID-19.

**Authors:** L. A. Bochkareva <sup>1</sup>, I. A. Lakman <sup>2</sup>, N. Sh. Zagidullin <sup>3</sup>

**Affiliation:** Ufa State Aviation Technical University (UGATU), Russia.

**Email:** <sup>1</sup> lustig\_3.14@list.ru, <sup>2</sup> lackmania@mail.ru, <sup>3</sup> znaufal@mail.ru

**Language:** Russian.

**Source:** Molodezhnyj Vestnik UGATU (scientific journal of Ufa State Aviation Technical University), no. 1 (26), pp. 21-24, 2022. ISSN 2225-9309 (Print).

**Abstract.** The article analyzes the survival of patients with diabetes mellitus, the purpose of which is to predict survival and assess the likelihood of a critical outcome during COVID-19. The Kaplan-Meier method is used to construct survival curves. The analysis itself and the construction of curves are implemented in the R software environment.

**Key words:** survival analysis; survival curve; censored data; Kaplan-Meier method; diabetes mellitus; COVID-19.

**About authors:**

**BOCHKAREVA, Lyudmila Alekseevna**, postgraduate student 2 year, Ufa State Aviation Technical University.

**LAKMAN, Irina Alexandrovna**, Associate Professor Ufa State Aviation Technical University.

**ZAGIDULLIN, Naufal Shamilevich**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Dept. BMI, Ufa State Aviation Technical University.