

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Мясоедова Е.И.¹, Воронина Л.П.¹, Санджиева С.С.¹, Полунина О.С.¹, Шварц Ю.Г.²

¹ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, e-mail: k.kopnina@yandex.ru;

²ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: shwartz58@yandex.ru

В настоящее время одной из важнейших проблем современной медицины является диагностика сердечно-сосудистых заболеваний на ранних стадиях. В нашем исследовании с целью разработки прогностического алгоритма расчета индивидуального риска развития ишемической кардиомиопатии проведен углубленный анализ ряда лабораторно-инструментальных показателей у 58 больных (средний возраст 54 [49; 60] года) с перенесенным Q-образующим инфарктом миокарда (давность 6–12 месяцев) с сохраненной фракцией выброса и размерами левого желудочка. Методом логистической регрессии установлено, что наибольшую ценность для прогнозирования риска развития ишемической кардиомиопатии имеют три показателя: уровень предшественника натрийуретического пептида типа В, уровень матриксной металлопротеиназы-1 и индекс левожелудочково-артериального взаимодействия. На основе этого создана математическая модель расчета индивидуального риска развития ишемической кардиомиопатии. Диагностическая чувствительность разработанного алгоритма составила 93%, специфичность теста – 93%, диагностическая эффективность теста – 93%. Учитывая высокую специфичность и чувствительность предложенного алгоритма, он может быть использован для определения тактики ведения пациентов после перенесенного Q-образующего инфаркта миокарда и разработки индивидуальных лечебно-профилактических мероприятий для повышения их эффективности.

Ключевые слова: ишемическая кардиомиопатия, прогнозирование развития, математическая модель

PREDICTION OF DEVELOPMENT OF ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY

Myasoedova E.I.¹, Voronina L.P.¹, Sandzhieva S.S.¹, Polunina O.S.¹, Shvarts Y.G.²

¹Astrakhan State Medical University, ²Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Astrakhan, e-mail: k.kopnina@yandex.ru;

²Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: shwartz58@yandex.ru

Currently, one of the most important problems of modern medicine is the diagnosis of cardiovascular diseases in the early stages. In our study, in order to develop a prognostic algorithm for calculating the individual risk of developing ischemic cardiomyopathy, an in-depth analysis was carried out of a number of laboratory and instrumental parameters in 58 patients (mean age 54 [49; 60] years) with a Q-forming myocardial infarction (6–12 years old) with preserved ejection fraction and size of the left ventricle. The method of logistic regression has established that three indicators have the greatest value for predicting the risk of developing ischemic cardiomyopathy: the level of the precursor of type B natriuretic peptide, the level of matrix metalloproteinase-1 and the left ventricular-arterial interaction index. Based on this, a mathematical model was created for calculating the individual risk of developing ischemic cardiomyopathy. The diagnostic sensitivity of the developed algorithm was 93 %, the specificity of the test was 93 %, and the diagnostic efficiency of the test was 93%. Given the high specificity and sensitivity of the proposed algorithm, it can be used to determine the tactics of patient management after suffering a Q-pattern of myocardial infarction and to develop individual therapeutic and preventive measures to increase their effectiveness.

Keywords: ischemic cardiomyopathy, developmental prognosis, mathematical model

Кардиоваскулярная патология остается проблемой номер один в большинстве стран мира, несмотря на существенный прогресс последних десятилетий в сфере ее диагностики и лечения. В трудоспособном возрасте, на который ложится основное бремя выработки внутреннего валового продукта страны и от величины которого зависит благосостояние нации, болезни системы кровообращения составляют более 1/3 всех случаев смерти [1, 2].

Следовательно, одной из важнейших проблем современной медицины является диагностика кардиоваскулярных заболеваний на ранних стадиях. В связи с этим в настоящее время стали все чаще заниматься вопросами прогнозирования развития и течения заболеваний, а также их исходов, так как по данным прогноза можно более рационально осуществлять лечебно-профилактические мероприятия и предотвратить серьезные осложнения [3, 4].

Цель исследования – разработать алгоритм прогнозирования индивидуального риска развития ишемической кардиомиопатии у пациентов с перенесенным Q-образующим инфарктом миокарда.

Материалы и методы исследования. В контролируемое исследование были включены 58 больных мужского пола (средний возраст 54,14 [49; 60] года с перенесенным Q-образующим инфарктом миокарда (ИМ) (давность 6–12 месяцев)). Критерии включения: 1) наличие сохраненной сократительной функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) (ФВ ЛЖ (Simpson) \geq 50 %); 2) отсутствие признаков дилатации ЛЖ по данным эхокардиографии. Критерии исключения из исследования: возраст старше 65 лет, нестабильная стенокардия, ИМ и острые цереброваскулярные события давностью менее 6 месяцев до начала исследования, врожденные пороки сердца, острые и/или хронические заболевания в стадии обострения, аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, давность хирургического вмешательства менее 6 месяцев. Контрольная группа состояла из 30 соматически здоровых лиц мужского пола (средний возраст 49,6 [41; 57] года). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Пациенты n=58
Возраст, годы	54,14 [49; 60]
Индекс массы тела, кг/м ²	34,0 [29,4; 53,2]
Длительность симптомов ишемической болезни сердца, годы	5,1 [2; 14]
Без стенокардии, n (%)	7 (12 %)
2, n (%)	25 (43 %)
3, n (%)	26 (45 %)
Длительность симптомов хронической сердечной недостаточности,	1,3 [0,5; 4]

годы	
Стадия хронической сердечной недостаточности (по NYHA)	
I-IIA, <i>n</i> (%)*	40 (69 %)
II Б-III, <i>n</i> (%)	18 (31 %)
ФК ХСН (по NYHA)	
2, <i>n</i> (%)	30 (52 %)
3, <i>n</i> (%)	26 (44 %)
4, <i>n</i> (%)	2 (4 %)
6-минутный тест ходьбы, м	273 [61; 434]
Шкала оценки клинического состояния, баллы	4,84 [1; 13]
Длительность артериальной гипертензии в анамнезе, годы	14,2 [2; 30]
Стадия артериальной гипертензии	III
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	146,2 [125; 170]
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	88,7 [80; 100]
Отягощенный наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, <i>n</i> (%)	42 (72 %)

Примечание: *n* – число пациентов

При включении в исследование, а затем повторно через три года всем пациентам были произведены полное клинико-диагностическое обследование согласно клиническим рекомендациям «Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца» Министерства здравоохранения Российской Федерации (2013) [5] и дополнительные лабораторно-инструментальные исследования (определение уровня проадреномедулина (MR-proADM) с использованием тест-системы «BRANMSMR-proADMKRYPTOR» (Германия); уровня предшественника натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) – тест-система «BiomedicaNT-proBNP» (Австрия); уровней матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) и ее тканевого ингибитора (ТИМП-1), трансформирующего фактора роста-β1 (ТФР-β1) с помощью коммерческих тест-систем «BenderMedSystems» (Австрия) и расчет индекса левожелудочково-артериального взаимодействия (иЛЖАВ) [6]).

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации и одобрено Региональным независимым этическим комитетом (протокол № 11 от 06.11.2014 г.). Все пациенты дали информированное согласие на добровольное участие в исследовании, получив полную информацию о нем.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы «Statistica 12.0» (StatSoft, Inc., США) и «SPSS Statistica 17.0» [7, 8].

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты специальных лабораторно-инструментальных методов обследования представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели специальных лабораторно-инструментальных методов обследования в исследуемых группах

Показатель	Контроль n=30	Пациенты n=58
Предшественник натрийуретического пептида типа В, пг/мл	69,9 [48,9; 91]	246,1 [118; 430] $p_1 < 0,001$
Проадреномедуллин, нмоль/л	0,49 [0,18; 0,58]	0,89 [0,51; 1,35] $p_1 = 0,017$
Трансформирующий фактор роста- β_1 , нг/мл	5,8 [3,5; 8,5]	32,5 [12,2; 55,7] $p_1 < 0,001$
Матриксная металлопротеиназа-1, нг/мл	3,1 [2,8; 3,9]	4,3 [3,6; 5,4] $p_1 = 0,027$
Ингибитор матриксной металлопротеиназы-1, нг/мл	164,5 [155,8; 176,0]	348,1 [277,3; 405] $p_1 < 0,001$
Индекс левожелудочково-артериального взаимодействия	0,64 [0,56; 1,02]	0,78 [0,55; 1,07] $p_1 = 0,634$

Примечание:

n – число пациентов,

p_1 – уровень статистической значимости различий с группой контроля

Как показывают приведенные в таблице 2 данные, показатель иЛЖАВ не имел статистически значимых различий с группой контроля, что говорит об оптимальном сопряжении между ЛЖ и сосудистой системой в этой группе. При этом все исследуемые биохимические показатели статистически значимо отличались от контрольных значений, что можно объяснить более ранним реагированием нейрогуморальных систем, нарушения которых наблюдаются уже на ранних стадиях заболевания, предшествуя структурным изменениям органов-мишеней.

Методом логистической регрессии из клиничко-анамнестических данных (возраст, индекс массы тела, длительность симптомов ИБС и артериальной гипертензии, функциональный класс стенокардии и хронической сердечной недостаточности, курение), лабораторных (уровни NT-proBNP, MR-proADM, ТФР- β_1 , ММП-1, ТИМП-1) и

инструментальных показателей (конечный диастолический объем ЛЖ, конечный систолический объем ЛЖ, фракция выброса левого желудочка ЛЖ, иЛЖАВ) был произведен отбор переменных (предикторов) для включения в прогностический алгоритм развития ишемической кардиомиопатии (ИКМП). В качестве исходов в представленной модели использовались два варианта развития событий через три года после перенесенного Q-образующего ИМ: 1 – не развилась ИКМП (ЛЖ сохранил свои показатели структуры и функции в пределах референсных значений) и 2 – развилась ИКМП (произошли дилатация и снижение систолической функции ЛЖ).

Полученный алгоритм имел следующий вид: $p = \frac{1}{(1+e^{-z})}$,

где $z = 0,022 \times \text{NT-proBNP} + 0,553 \times \text{ММП} - 1 + 2,446 \times \text{иЛЖАВ} - 20,221$;

p – вероятность развития ИКМП у пациентов ПИМ-СФВ;

NT-proBNP – уровень предшественника натрийуретического пептида типа В;

ММП-1 – уровень матриксной металлопротеиназы-1;

иЛЖАВ – значение индекса левожелудочкового артериального взаимодействия;

e – константа 2,72 (основание натурального логарифма).

Данное уравнение логит-регрессии было отобрано из десятка остальных, так как имело наиболее высокую точность предсказания. Оценка его значимости производилась с использованием Omnibus Test ($\chi^2=51,64$, $df=1$; $p<0,001$) [7].

В таблице 3 наблюдаемые показатели принадлежности к группе (1 – не развилась ИКМП, 2 – развилась ИКМП) противопоставляются предсказанным показателям на основе предложенного алгоритма.

Таблица 3

Классификационная таблица

Наблюдаемый показатель		Прогнозируемый показатель		
		Развилась ИКМП		Процент верных прогнозов
		Нет	Да	
Развилась ИКМП	Нет	40	1	96,7
	Да	3	14	82,4
Суммарный процентный показатель		93,1		

Представленные в таблице 3 данные говорят о том, что из 58 (100%) больных, отобранных для прогноза, «строго положительные» результаты получены у 14 пациентов (24%), ложноотрицательные (признаны тестом здоровыми, хотя являются больными) результаты – у 3 пациентов (5%). «Строго отрицательные» результаты получены у 40

пациентов (67%), ложноположительные (признаны больными, хотя являются здоровыми) результаты получены у 1 пациента (2%). Таким образом, правильно были распознаны 54 случая, что составляет 93,1%.

Диагностическая чувствительность разработанного нами прогностического алгоритма составила 93%. Диагностическая специфичность теста составила 93%. Точность (диагностическая эффективность теста) составила 93%. Прогностическая ценность положительного результата составила 97%. Прогностическая ценность отрицательного результата составила 17,6%.

Кроме этого, была рассчитана прогностическая критериальная валидность теста (коэффициент валидности $r=0,68$).

Проверка значимости коэффициентов проводилась при помощи статистики Вальда [8] (табл. 4). Уровень статистической значимости коэффициентов модели меньше 0,05 указывает на статистическую значимость результатов прогнозирования при помощи данной математической модели.

Таблица 4

Уровни статистической значимости коэффициентов разработанной математической модели прогнозирования риска развития ишемической кардиомиопатии

Step 1	β -коэффициент регрессии	Стандартная ошибка β -коэффициента	Значение статистического критерия Вальда	Число степеней свободы	p
NT-proBNP	0,022	0,009	5,733	1	0,017
ММП-1	0,553	0,274	4,060	1	0,044
иЛЖАВ	2,446	1,169	4,383	1	0,036
Constant	-20,221	7,992	6,402	1	0,011

Следует обратить внимание на то, что при пошаговом включении отобранных предикторов (показатели NT-proBNP и ММП-1, иЛЖАВ) уравнение с одним предиктором – NT-proBNP – обеспечивало уровень конкордации в 84,5%, тогда как с двумя предикторами (NT-proBNP и ММП-1) эта величина составила уже 89,7%, то есть второй предиктор увеличил уровень конкордации на 5,2%. Включение в модель показателя иЛЖАВ также увеличивало уровень конкордации еще на 3,4%. Последующее пошаговое включение в алгоритм других предикторов не приводило к увеличению уровня конкордации и было признано нецелесообразным.

Также оценка качества разработанной модели проводилась при помощи ROC-анализа

с расчетом площади под ROC-кривой (AUC) [7]. При включении в прогностическую модель одного предиктора – NT-proBNP – показатель AUC составил 0,77 с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) 0,616–0,923, что указывало на хорошее (AUC в диапазоне 0,7–0,8) качество данной математической модели. При включении в модель двух предикторов (NT-proBNP и MMP-1) AUC увеличивался до 0,841 (95% ДИ 0,704; 0,977). Для модели, включающей три предиктора (NT-proBNP, MMP-1, иЛЖАВ), AUC составил 0,9 (95% ДИ 0,788; 1,011), что указывало на отличное качество разработанного алгоритма.

В изученной нами литературе мы не нашли подобных моделей. Тем не менее нам встретились модели прогнозирования развития постинфарктной дилатации ЛЖ, в одной из которых в качестве предикторов выступали уровень ТИМП-1 и концентрация молекул межклеточной адгезии сосудистого эндотелия (sVCAM-1) [9], а в другой – параметры тканевой эхокардиографии, относящиеся к острому периоду ИМ (максимальная элевация ST на исходной электрокардиографии; суммарная элевация ST и число отведений с зубцом Q после тромболизиса; максимальные концентрации креатинкиназы и MB-фракции креатинкиназы; исходные эхокардиографические показатели – индекс локальной сократимости, конечно-диастолический и конечно-систолический индексы, а также специальные параметры тканевого доплеровского исследования – индекс суммарной скорости Em непораженного миокарда ЛЖ и индекса IVC зоны дисфункции) [10].

Заключение. Учитывая высокую специфичность и чувствительность предложенного алгоритма для расчета индивидуального риска развития ИКМП, он может быть использован наряду с общепринятыми медицинскими исследованиями для определения тактики ведения пациентов после перенесенного Q-образующего ИМ и разработки индивидуальных лечебно-профилактических мероприятий для повышения их эффективности.

Список литературы

1. Сайгитов Р.Т., Чулок А.А. Сердечно-сосудистые заболевания в контексте социально-экономических приоритетов долгосрочного развития России // Вестник Российской академии медицинских наук. 2015. № 3. С. 286-299. DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1324.
2. Оганов Р.Г., Калинина М.А., Концевая А.В. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. № 4. С. 4-9.
3. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: надежды и реальность // Здоровоохранение. 2012. № 9. С. 60-67.
4. Ефремова О.А., Камышникова Л.А., Никитин В.М., Железнова В.А. Основы ранней

диагностики и прогнозирования ишемической болезни сердца // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2013. Т. 161. № 18. С. 33-36.

5. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Лупанов В.П., Панченко Е.П., Комаров А.Л., Ширяев А.А., Самко А.Н., Соболева Г.Н., Сорокин Е.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца // Кардиологический вестник. 2015. Т. 10. № 3. С. 3-33.

6. Guarracino F., Baldassarri R., Pinsky M.R. Ventricular-arterial decoupling in acutely altered hemodynamic states. Critical Care. 2013. no. 17. P. 213-220. DOI: 10.1186/cc12522.

7. Бююль А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. СПб.: ООО «ДиаСофтЮП», 2005. 608 с.

8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.

9. Ховаева Я.Б., Макаров О.А., Бурдина Е.Н., Ненашева О.Ю., Головской Б.В. Патент РФ № 2482494 «Способ прогнозирования постинфарктной дилатации левого желудочка». Приоритет 19.06.2012. Опубликовано 20.05.2013. Бюл. «Изобретения. Полезные модели» № 14.

10. Берштейн Л.Л., Новиков В.И., Вишневецкий А.Ю., Гришкин Ю.Н. Прогнозирование постинфарктного ремоделирования левого желудочка // Кардиология. 2011. Т. 51. № 3. С. 17-23.