

## МАТЕМАТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Мухамбетова Г.Н., Воронина Л.П., Полунина О.С., Тарасочкина Д.С., Попов Е.А., Полунина Е.А., Воронина П.Н.

*ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, e-mail: agma@astranet.ru*

Целью нашего исследования стало: разработать персонализированный математический алгоритм трехлетнего прогнозирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с ишемической кардиомиопатией (ИКМП). Исходя из цели исследования были обследованы 40 пациентов с ИКМП и 30 человек без соматической патологии в качестве группы сравнения. Для разработки математического алгоритма при помощи метода пошаговой логит-регрессии производился отбор факторов-предикторов для создания прогностического алгоритма с наибольшей точностью предсказания. В качестве предикторов прогрессирования ХСН нами оценивался ряд клинико-анамнестических показателей, инструментальных и лабораторных. Предикторами, обладающими наибольшей прогностической значимостью, в нашем исследовании стали: предшественник натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP), аннексин А5 (AnxA5) и среднерегионарный проадреномедуллин (MR-proADM). Разработанный нами алгоритм обладает высокой диагностической чувствительностью (82,3%), диагностической специфичностью (91,3%) и диагностической точностью (87,5%). Для разработанного алгоритма площадь под кривой ROC составила 0,868 (95%, доверительный интервал (ДИ) [0,742; 0,995]). Также нами был выявлен пороговый уровень анализируемых предикторов, значимый для прогноза прогрессирования ХСН у пациентов с ИКМП: для NT-proBNP 477 нг/мл, для AnxA5 4,57 нг/мл и для MR-proADM 1,44 нг/мл.

Ключевые слова: ишемическая кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, прогнозирование прогрессирования

## THE MATHEMATICAL ALGORITHM FOR PREDICTING THE PROGRESSION OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY

Mukhambetova G.N., Voronina L.P., Polunina O.S., Tarasochkina D.S., Popov E.A., Polunina E.A., Voronina P.N.

*<sup>1</sup>Federal state budget educational institution of higher education «Astrakhan state medical university», Astrakhan, e-mail: agma@astranet.ru*

The aim of our study was to develop a personalized mathematical algorithm for a three-year prediction of the progression of chronic heart failure (CHF) in patients with ischemic cardiomyopathy (ICMP). Based on the purpose of the study, 40 patients with ICMP and 30 people without somatic pathology were examined as a comparison group. To develop a mathematical algorithm using the step-by-step logit-regression method, predictor factors were selected to create a predictive algorithm with the highest prediction accuracy. As predictors of CHF progression we evaluated a number of clinical anamnestic indicators, instrumental and laboratory. The predictors with the greatest prognostic significance in our study were: the precursor of the B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), annexin A5 (AnxA5), and mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM). The algorithm we have developed has high diagnostic sensitivity (82.3%), diagnostic specificity (91.3%) and diagnostic accuracy (87.5%). For the developed algorithm the area under the ROC curve was 0.868 (95%, confidence interval (CI) [0.742; 0.995]). We also revealed a threshold level of the analyzed predictors, which is significant for predicting the progression of heart failure in patients with ICMP: for NT-proBNP 477 ng/ml, for AnxA5 4.57 ng/ml and for MR-proADM 1.44 ng/ml.

Keywords: ischemic cardiomyopathy, chronic heart failure, prediction of progression

Доказано, что ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) имеет в своей основе целый спектр патологических структурных изменений в миокарде, которые в конечном итоге приводят к хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Именно развитие и

прогрессирование ХСН обуславливают прогноз у пациентов с ИКМП. При этом, несмотря на огромные усилия ученых и клиницистов, проблема ХСН не перестает терять своей значимости и требует совершенствования методов диагностики и лечения, дальнейших исследований [2, 3].

Перспективным методом решения данной проблемы является разработка математических моделей/алгоритмов. Использование данного метода способствует накоплению новых знаний о патогенетических основах заболевания в концепции персонализированной медицины. В настоящее время как в отечественной, так и в зарубежной литературе уже представлено большое количество алгоритмов для пациентов с самыми различными заболеваниями, основанных на анализе широкого ряда клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных показателей [4, 5, 6]. Также в современной литературе представлен ряд алгоритмов прогрессирования ХСН при ряде заболеваний, но не для пациентов с ИКМП [7, 8].

Цель исследования: разработать персонализированный математический алгоритм трехлетнего прогнозирования прогрессирования ХСН у пациентов с ИКМП.

**Материалы и методы исследования.** В рамках нашего исследования всего были обследованы 70 человек, из которых 40 пациентов с верифицированным диагнозом ИКМП и 30 человек без соматической патологии в качестве группы сравнения.

Пациенты с ИКМП были отобраны для исследования согласно критериям включения: наличие систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса ЛЖ (Simpson) < 40%); признаки дилатации ЛЖ; наличие симптомов ХСН II–III функционального класса (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА). Критерии исключения: аутоиммунные заболевания; возраст старше 65 лет; нестабильная стенокардия; перенесенный инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев; острое нарушение мозгового кровообращения; острые и злокачественные заболевания; любое хроническое заболевание в стадии обострения. Характеристика пациентов с ИКМП представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика обследуемых групп пациентов

Показатель	Пациенты с ИКМП, n=40
возраст, лет	59,5 [51; 63],
пол, n	
мужской	3 (82%)
женский	7 (18%)
Длительность симптомов ишемической болезни сердца	4,9 [2; 13]

(ИБС), лет	
Стенокардия, n	28 (70%)
ФК стенокардии	
2, n	18 (38%)
3, n	10 (21%)
Длительность симптомов ХСН, лет	2,8 [1; 6]
ФК ХСН	
II, n	8 (20%)
III, n	32 (80%)
Тест 6-минутный ходьбы, м	169 [38; 368]
Шкала оценки клинического состояния больного (ШОКС) ХСН, баллы	9,19 [4; 15]
Длительность артериальной гипертензии (АГ) в анамнезе, годы	14,1 [3; 25]
Постоянная форма фибрилляций предсердий (ФП), n	20 (50%)
Систолическое артериальное давление (САД), мм рт. ст.	98,5 [80; 130]
Диастолическое артериальное давление (ДАД), мм рт. ст.	65,8 [60; 80]
Индекса массы тела, кг/м <sup>2</sup>	32 [27,2; 50,1]

Лица, вошедшие в группу сравнения, были сопоставимы по возрасту и полу с пациентами с ИКМП.

Диагнозы ИКМП и ХСН верифицировались согласно современным клиническим рекомендациям. Проведение исследования было одобрено локальным Этическим комитетом (от 17.09.2016 г.). Все обследуемые лица подписали добровольное информационное согласие на участие в исследовании.

Исследование выполнено в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых за проект «Персонализированная диагностика и прогнозирование течения сердечно-сосудистых заболеваний» (МК-6200.2018.7).

Методом иммуноферментного анализа в плазме крови согласно методикам, рекомендованным производителями реактивов, определялась концентрация следующих плазменных биомаркеров: ●NT-proBNP (N-terminal pro B-type natriuretic peptide) – предшественника натрийуретического пептида типа В; ●AnxA5 (annexinA5) – аннексина А5, ●Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) – белка В-клеточной лимфомы 2; ●MR-proADM (Mid-Region Pro-Adrenomedullin) – среднерегионарного проадреномедуллина.

Данные обрабатывались в программе «STATISTICA 11.0.» и «SPSS Statistica 16.0». Полученное значение показателей представлено в виде Me и процентилей P<sub>5</sub> и P<sub>95</sub> (Me [P<sub>5</sub>; P<sub>95</sub>]). Критический уровень статистической значимости (p-value) принимали равным 5% (p=0,05). Анализ вероятности наступления события для некоторого случая проводился методом бинарной логистической регрессии. Для каждой переменной в математическом алгоритме рассчитывались:  $\beta$ -коэффициент регрессии, стандартная ошибка  $\beta$ -коэффициента, значение статистического критерия Вальда. Также рассчитывалась прогностическая критериальная валидность теста ( $\gamma$ -коэффициент валидности). Для полученного математического алгоритма производился расчет диагностической чувствительности, диагностической специфичности диагностической точности, прогностической ценности положительного результата и прогностической ценности отрицательного результата. Значимость разработанного математического алгоритма была оценена при помощи Omnibus Test. Для оценки качества математического алгоритма использовалось построение ROC-кривой. Оценивались показатель AUC (area under ROC curve – площадь под ROC-кривой) и значение ДИ.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Для достижения цели исследования, помимо анализа результатов данных стандартных методов исследования и клинико-анамнестических данных, нами был изучен и проанализирован уровень ряда биомаркеров (AnxA5, Bcl-2, MR-proADM и NT-proBNP), возможных предикторов прогрессирования ХСН у пациентов с ИКМП.

Стоит отметить, что прогностическая значимость NT – proBNP для прогрессирования ХСН является доказанной, но в большом количестве исследований авторы указывают на необходимость поиска дополнительных биомаркеров, или «панели биомаркеров», каждый из которых отражает различные патофизиологические процессы в развитии и прогрессировании ХСН [9, 10]. При этом исследования, посвященные изучению изменения его уровня у пациентов с ИКМП, единичны [11].

Исследований по изучению изменения уровня биомаркеров апоптоза AnxA5 и Bcl-2 при ХСН представлено достаточно большое количество. Так, по данным Schurgers L. J. с соавторами (2016 г.), AnxA5 является независимым маркером смертности (по данным регрессионного анализа Кокса) при ХСН [12]. Latif N. с соавторами еще в 2000 г. в своем исследовании установили диагностическую и прогностическую значимость изучения Bcl-2 у пациентов с ХСН [13].

Изучению MR-proADM в качестве прогностического маркера развития ХСН также посвящен ряд исследований. Fraty M. с соавторами (2018 г.) изучали уровень MR-proADM у пациентов с ХСН на фоне сахарного диабета 2-го типа и пришли к выводу, что MR-proADM

является прогностическим биомаркером ХСН у данной категории пациентов, но не дает значимой дополнительной информации о прогнозировании ХСН по сравнению с NT-proBNP [14]. В исследовании Shah R.V. с соавторами (2012 г.), в котором приняли участие 560 пациентов с ХСН MR-proADM, имел лучшее значение AUC при прогнозировании смертности через 1 год [15]. При этом в доступной литературе нами не обнаружено исследований по изучению уровня AnxA5, Vcl-2 и MR-proADM у пациентов с ИКМП в зависимости от ФК ХСН.

Исходя из вышесказанного на первом этапе исследования мы предприняли попытку изучить и проанализировать уровень AnxA5, Vcl-2, MR-proADM и NT-proBNP у пациентов с ИКМП со II и III ФК ХСН.

Как видно из данных, представленных в таблице 2, уровень AnxA5, Vcl-2, MR-proADM и NT-proBNP был статистически значимо выше у пациентов с ИКМП с II и III ФК ХСН, чем в группе сравнения (табл. 2).

Таблица 2

Значение уровня AnxA5, Vcl-2, MR-proADM и NT-proBNP у обследуемых

Плазменный биомаркер	Группа сравнения	Пациенты с ИКМП		p-value (Mann–Whitney test)
		II ФК	III ФК	
	1	2	3	
AnxA5, нг/мл	1,6 [1,27; 2,26]	3,9 [2,9; 5,9]	5,7 [3,38; 6,4]	p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> =0,03
Vcl-2, МЕ/мл	34,9 [29,6; 37,1]	17,6 [15,4; 19,7]	14,7 [12,8; 16,9]	p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> =0,04
MR-proADM, нмоль/л	0,51 [0,19; 0,6]	1,48 [1,22; 1,66]	1,59 [1,40; 1,73]	p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> =0,03
NT – proBNP, пг/мл	87 [49; 166]	403 [373; 461]	611 [415; 916]	p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> =0,03

Также уровень всех изучаемых плазменных биомаркеров у пациентов с ХСН III ФК был статистически значимо выше, чем у пациентов с ХСН ФК II.

Результаты проведенного корреляционного анализа свидетельствуют о наличии взаимосвязей между уровнем изучаемых плазменных биомаркеров и ФК ХСН (рис. 1).

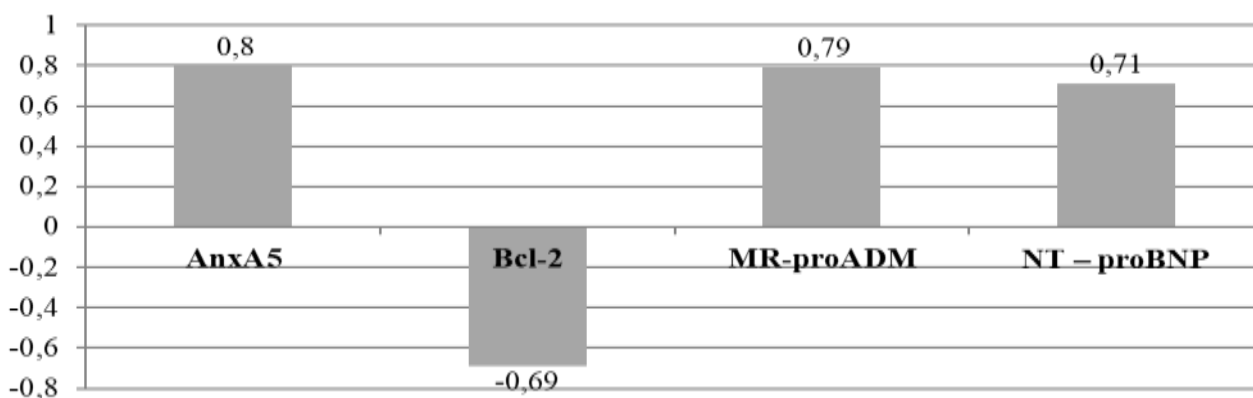


Рис. 1. Значение коэффициента корреляции Спирмена (r) между изучаемыми плазменными биомаркерами и ФК ХСН

Все полученные корреляционные связи были статистически значимы. Сила взаимосвязей была средняя и высокая. Таким образом, было установлено, что уровень изучаемых нами биомаркеров был статистически значимо выше у пациентов с ИКМП с более тяжелым ФК ХСН и имеет статистически значимые взаимосвязи с ФК ХСН.

На втором этапе исследования нами была предпринята попытка разработать персонализированный математический алгоритм прогрессирования ХСН в течение трех лет у пациентов с ИКМП. Для этого при помощи метода пошаговой логит-регрессии производился отбор факторов-предикторов для создания прогностического алгоритма с наибольшей точностью предсказания. В качестве предикторов прогрессирования ХСН нами оценивались следующие показатели: *возраст, пол, длительность симптомов ИБС, наличие стенокардии, ФК стенокардии, длительность симптомов АГ, длительность симптомов ХСН, ФК ХСН, результаты теста 6-минутный ходьбы, количество баллов по ШОКС, значение САД и ДАД, наличие постоянной формы ФП, уровень AnxA5, Bcl-2, NT-proBNP и MR-proADM*. Полученный алгоритм имел следующий вид:

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

$$z = \text{NT-proBNP} * 0,83 + \text{AnxA5} * 3,231 * \text{MR-proADM} * 27,726 - 96,51$$

p – вероятность прогрессирования ХСН за три года у пациентов с ИКМП;

NT-proBNP – уровень предшественника натрийуретического пептида типа В;

AnxA5 – уровень аннексина А5;

MR-proADM – уровень проадреномедуллина;

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

В качестве исхода в алгоритме рассматривались два варианта развития событий (течения ХСН за три года): 1 – заболевание стабильно, 2 – наблюдается увеличение ФК ХСН как минимум на 1 пункт.

При пошаговом введении предикторов в математический алгоритм было установлено, что с одним предиктором (NT-proBMP) уровень конкордации алгоритма достигал 52%, с двумя предикторами (NT-proBMP, AnxA5) – 73%, с тремя – 87,5%.

В классификационной таблице приведены данные трехлетнего наблюдения у пациентов с ИКМП (1 – заболевание стабильно, 2 – наблюдается увеличение ФК по ХСН как минимум на 1 пункт) и результаты, спрогнозированные при помощи разработанного алгоритма.

Таблица 3

Классификационная таблица

Результаты наблюдения		Прогноз		
		Течение ХСН		Процент правильных прогнозов
		Стабильно	Прогрессирует	
Течение ХСН у пациентов с ИКМП	Стабильно	21	2	91,3
	Прогрессирует	3	14	82,4
Суммарный процентный показатель 87,5				

Как видно из таблицы 3, из 40 (100%) пациентов, отобранных для наблюдения, «строго положительные» результаты получены у 14 пациентов (53%), «ложноотрицательные» (прогнозировано стабильное течение ХСН, реально – прогрессирование) результаты у 3 пациентов (7%). «Строго отрицательные» результаты получены у 14 пациентов (35%), «ложноположительные» (прогнозировано прогрессирование ХСН, реально – стабильное течение) результаты получены у 2 пациентов (5%). Таким образом, правильно были распознаны 35 случаев, что составляет 87,5%.

Результаты оценки алгоритма с помощью Omnibus test указывают на статистическую значимость полученного алгоритма ( $\chi^2=30,967$ ,  $df=1$ ;  $p<0,001$ ). Диагностическая чувствительность алгоритма составила 82,3%, диагностическая специфичность – 91,3% и диагностическая точность – 87,5%. Прогностическая ценность положительного и отрицательного результата составила 87,5% и 12,5% соответственно. Прогностический критерий валидности теста – коэффициент валидности – составил 0,69.

Проверка значимости коэффициентов, выбранных для математического алгоритма, проводилась при помощи статистики Вальда. По результатам статистики Вальда уровень статистической (p) значимости коэффициентов алгоритма составил: для NT-proBNP  $p=0,001$ ; для AnxA5  $p=0,005$  и для MR-proADM  $p=0,023$ . Уровень статистической значимости коэффициентов алгоритма меньше 0,05 указывает на статистическую значимость результатов прогнозирования.

Также оценка качества математического алгоритма проводилась при помощи ROC-анализа, с расчетом площади под ROC-кривой (AUC). Для разработанного алгоритма AUC составил 0,868 (95%, ДИ [0,742; 0,995]), что указывало на отличное качество разработанного алгоритма.

Также нами был выявлен пороговый уровень анализируемых предикторов, значимый для прогноза прогрессирования ХСН у пациентов с ИКМП: ●NT-proBNP 477 нг/мл, значение AUC составило  $0,56 \pm 0,038$  ДИ [0,33–0,67] ( $p=0,042$ ); ●AnxA5 4,57 пг/мл, значение AUC составило  $0,58 \pm 0,041$  ДИ [0,39–0,75] ( $p=0,036$ ); ●MR-proADM 1,44 пг/мл, значение AUC составило  $0,56 \pm 0,045$  ДИ [0,44–0,71] ( $p=0,037$ ).

**Заключение.** Предложенный математический алгоритм трехлетнего прогнозирования прогрессирования ХСН у пациентов с ИКМП обладает высокой специфичностью и чувствительностью, в связи с чем может быть рекомендован для использования в клинической практике для расчета персонализированного риска развития ХСН, а также ее прогрессирования у пациентов с ИКМП, что в свою очередь будет влиять на улучшение прогноза у данной категории пациентов.

### Список литературы

1. Eckhouse S. R., Spinale F. G. Changes in the myocardial interstitium and contribution to the progression of heart failure. *Heart Fail Clin.* 2012. Vol. 8. no. 1. P. 7-20. DOI: 10.1016/j.hfc.2011.08.012.
2. Канорский С. Г., Трегубов В. Г., Покровский В. М. Альтернативная терапия ивабрадином у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса // *Кардиология.* 2011. Т. 51. № 8. С. 39.
3. Choi H. M., Park M. S., Youn J. C. Update on heart failure management and future directions. *Korean J. Intern Med.* 2019. Vol. 34. no. 4. P. 944. DOI:10.3904/kjim.2018.428.e1.
4. Исамулаева А. З., Олейник Е. А., Трифонов Б. В., Башкина О. А., Шатуева С. З. Прогнозирование наличия пародонтопатогенных комплексов микроорганизмов в десневой



жидкости с помощью метода многомерной статистики // Астраханский медицинский журнал. 2012. Т. 7. № 1. С. 80-84.

5. Кантемирова Б., Сычев Д. Персонализированная фармакотерапия у детей на основе изучения индивидуальной скорости биотрансформации лекарств // Врач. 2013. № 7. С. 25-27.

6. Karaismailoğlu E., Dikmen Z. G., Akbıyık F., Karaağaoğlu A. E. A statistical approach to evaluate the performance of cardiac biomarkers in predicting death due to acute myocardial infarction: time-dependent ROC curve. *Turk. J. Med. Sci.* 2018. Vol. 48. no. 2. P. 237-245. DOI: 10.3906/sag-1708-108.

7. Омельченко В. П., Затонский С. А., Демидова А. А., Демидов И. А. Прогнозирование прогрессирования хронической сердечной недостаточности ишемического генеза с учетом иммунологических показателей // Фундаментальные исследования. 2014. № 4-2. С. 325-329.

8. Омельченко В. П., Кастанаян А. А., Затонский С. А., Демидова А. А., Ярлова Е. С. Прогнозирование прогрессирования хронической сердечной недостаточности ишемического генеза по структурно-функциональным показателям сосудистого ремоделирования // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2013. № 3. С. 41-45.

9. Gaggin H. K., Januzzi J. L. Jr. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta.* 2013. Vol. 1832. no. 12. P. 2442-50. DOI: 10.1016/j.bbadis.2012.12.014.

10. Maisel A. S., Duran J. M., Wettersten N. Natriuretic Peptides in Heart Failure: Atrial and B-type Natriuretic Peptides. *Heart Fail. Clin.* 2018. Vol. 14. no. 1. P. 13-25. DOI: 10.1016/j.hfc.2017.08.002.

11. Jayachandra A., Aggarwal V. To Evaluate the Change in Brain Natriuretic Peptide Levels in Outpatients with Ischemic Cardiomyopathy and Its Association with Functional Capacity: A Pilot Study. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017. Vol. 11. no. 6. P. OC26–OC28. DOI: 10.7860/JCDR/2017/26546.10031.

12. Schurgers L. J., Burgmaier M., Ueland T., Schutters K., Aakhus S., Hofstra L., Gullestad L., Aukrust P., Hellmich M., Narula J., Reutelingsperger C. P. Circulating annexin A5 predicts mortality in patients with heart failure. *J. Intern Med.* 2016. Vol. 279. no. 1. P. 89-97. DOI: 10.1111/joim.12396.

13. Latif N., Khan M. A., Birks E., O'Farrell A., Westbrook J., Dunn M. J., Yacoub M. H. Upregulation of the Bcl-2 family of proteins in end stage heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. Vol. 35. no. 7. P. 1769-77.

14. Fraty M., Velho G., Gand E., Fumeron F., Ragot S., Sosner P., Mohammedi K., Gellen B., Saulnier P. J., Halimi J. M., Montaigne D., Ducrocq G., Rehman M., Marre M. Prognostic value of plasma MR-proADM vs NT-proBNP for heart failure in people with type 2 diabetes: the

SURDIAGENE prospective study. *Diabetologia*. 2018. Vol. 61. no. 12. P. 2643-2653. DOI: 10.1007/s00125-018-4727-7.

15. Shah R.V., Truong Q. A., Gaggin H. K., Pfannkuche J., Hartmann O., Januzzi J. L. Jr. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea. *Eur. Heart J*. 2012. Vol. 33. P. 2197-2205.