

## МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Прокофьева Т.В.<sup>1</sup>, Кузьмичев К.Ю.<sup>1</sup>, Полунина О.С.<sup>1</sup>, Липницкая Е.А.<sup>1,2</sup>,  
Полунина Е.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, e-mail: [agma@astranet.ru](mailto:agma@astranet.ru);

<sup>2</sup> РСЦ ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Астрахань, e-mail: [lazer@astranet.ru](mailto:lazer@astranet.ru)

Целью исследования было разработать математическую модель для оценки риска развития жизнеугрожающих осложнений: кардиогенного шока (КШ) и отека легких в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) на основе анализа уровней фракталикина/CX3CL1, асимметричного диметиларгинина (ADMA) и трансферрина (TFN). В исследовании приняли участие 63 пациента в остром периоде ИМ и 20 соматически здоровых добровольцев. Для разработки математической модели были изучены клинико-anamnestические и лабораторные показатели. Иммуноферментный анализ был использован для оценки уровней фракталикина/CX3CL1, ADMA и TFN. Было выявлено, что уровни изучаемых биомаркеров у пациентов в остром периоде ИМ статистически значимо отличались от группы соматически здоровых добровольцев. С помощью множественной логистической регрессии из клинико-anamnestических и лабораторных показателей был проведен отбор факторов-предикторов для создания прогностической математической модели с наибольшей точностью предсказания. По результатам проведенного анализа, факторами-предикторами стали: фракталикин/CX3CL1, ADMA и TFN. Также были выявлены пороговые значения уровней фракталикина/CX3CL1 и ADMA, которые составили: 753,5 и 1,4 мкмоль/л соответственно. Разработанная математическая модель для оценки риска развития жизнеугрожающих осложнений в остром периоде ИМ обладает высокой чувствительностью (96,2%) и специфичностью (80%).

Ключевые слова: инфаркт миокарда, математическая модель, прогноз, жизнеугрожающие осложнения, острая левожелудочковая недостаточность, кардиогенный шок, отек легких.

## MATHEMATICAL MODEL FOR ASSESSMENT OF RISK OF THE DEVELOPMENT OF LIFE - THREATENING COMPLICATIONS IN ACUTE PHASE OF MYOCARDIAL INFARCTION

Prokofieva T.V.<sup>1</sup>, Kuzmichev K.Yu.<sup>1</sup>, Polunina O.S.<sup>1</sup>, Lipnitskaya E.A.<sup>1,2</sup>, Polunina E.A.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Regional Vascular Center of the State Medical Institution of «Alexander-Mariinsky Regional Clinical Hospital», Astrakhan, e-mail: [lazer@astranet.ru](mailto:lazer@astranet.ru)

The aim of the study was to develop a mathematical model for assessment of risk of the development of life-threatening complications: cardiogenic shock (CS) and pulmonary edema in acute phase of myocardial infarction (MI) based on the analysis of fractalkine/CX3CL1, asymmetric dimethylarginine (ADMA) and transferrin (TFN) levels. The study followed 63 patients in acute phase of MI and 20 somatically healthy volunteers. To develop a mathematical model, clinical, anamnestic and laboratory parameters were studied. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to assess the fractalkine/CX3CL1, ADMA and TFN levels. It was revealed that the levels of the studied biomarkers in patients in acute phase of MI were statistically significantly different from the group of somatically healthy volunteers. Using multiple logistic regression, predictor factors were selected from clinical, anamnestic and laboratory indicators to create a predictive mathematical model with the highest prediction accuracy. According to the results of the analysis, the predictor factors were: fractalkine/CX3CL1, ADMA and TFN. The threshold values of fractalkine/CX3CL1 and ADMA levels were also revealed, which were: 753.5 mmol/L and 1.4 mmol/l, respectively. The developed mathematical model for assessment of risk of the development of life-threatening complications in acute phase of MI has a high sensitivity (96.2%) and specificity (80%).

Keywords: myocardial infarction, mathematical model, prognosis, life-threatening complications, acute left ventricular failure, cardiogenic shock, pulmonary edema.

Острый период инфаркта миокарда (ИМ) характеризуется развитием жизнеугрожающих осложнений. Одним из наиболее тяжелых и прогностически

неблагоприятных осложнений ИМ является острая левожелудочковая недостаточность, клинически проявляющаяся отеком легких и кардиогенным шоком (КШ) [1].

При этом важным направлением для улучшения прогноза в остром периоде ИМ является изучение биомаркеров с наибольшей прогностической значимостью [2]. В аспекте этиопатогенеза ИМ немаловажное значение имеет изучение биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции (ЭД) [3].

Биомаркеры воспаления, представителем которых является трансферрин (TFN), отражают степень некроза миокарда и коррелируют с тяжестью течения коронарной патологии, а изменение их имеет прогностическое значение у пациентов с ИМ, в том числе и в остром периоде [4]. Знания о роли TFN в патогенезе ИМ и возможность использования его в прогностических целях к настоящему времени находятся еще на стадии накопления [5]. По данным ряда исследований, TFN является косвенным маркером ЭД [6; 7].

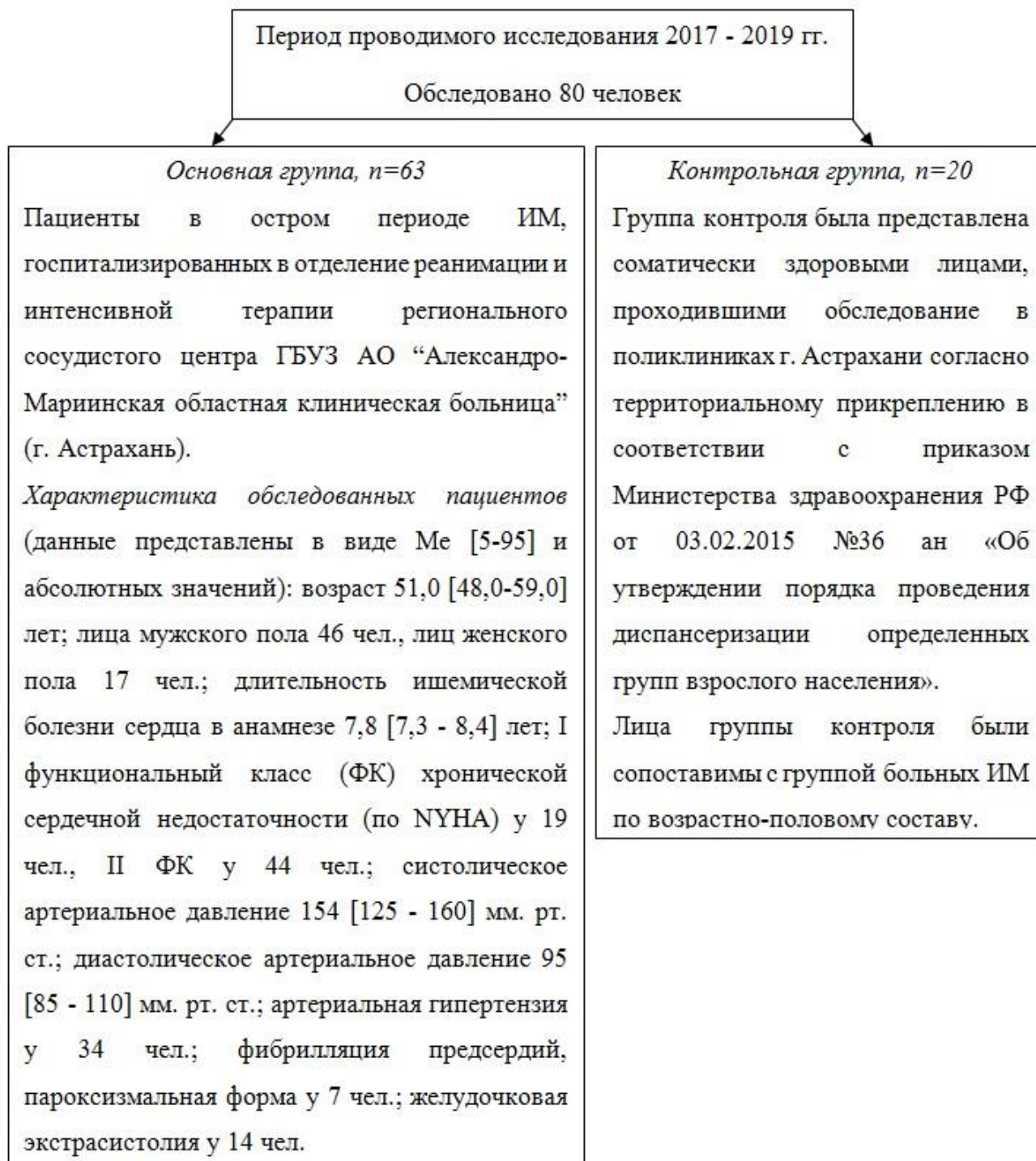
Асимметричный диметиларгинин (ADMA) является эндогенным ингибитором синтазы оксида азота (NO), маркером ЭД. Повышение его уровня связано с риском острых коронарных событий, нарушениями перфузии миокарда и неблагоприятным прогнозом у пациентов с ИМ [8].

Еще одним перспективным биомаркером воспаления и ЭД является цитокин - фракталкин/CX3CL1 [9]. В доступной литературе представлены единичные исследования по изучению его уровня у пациентов с ИМ. К настоящему времени уже выявлено наличие корреляционных связей между уровнем фракталкина/CX3CL1 и уровнями NT-proBNP, кардиальных тропонинов, значением фракции выброса левого желудочка у пациентов с ИМ, а также установлена роль фракталкина/CX3CL1 в дестабилизации и разрыве атеросклеротической бляшки [10].

В современной литературе предложено достаточно широкое количество алгоритмов/математических моделей прогнозирования развития, течения и исхода ИМ [11]. В качестве предикторов авторами исследований рассматриваются клиничко-anamnestические, лабораторные, инструментальные данные. Разработка персонализированных прогностических алгоритмов/математических моделей и внедрение их в клиническую практику вносит существенный вклад в улучшение прогноза у пациентов с ИМ.

Цель исследования: разработать математическую модель для оценки риска развития жизнеугрожающих осложнений - КШ и отека легких в остром периоде ИМ на основе анализа уровней фракталкина/CX3CL1, ADMA и TFN.

**Материал и методы исследования.** В исследование «случай-контроль» были включены 63 пациента, обследованных в остром периоде ИМ (основная группа) и 20 соматически здоровых добровольцев (контрольная группа). Дизайн исследования с характеристикой обследуемых представлен на рисунке 1.



*Рис. 1. Дизайн исследования с характеристикой обследуемых*

Клиническое исследование получило одобрение этического комитета (протокол № 12 от 2016 г.).

Критерии исключения: пороки сердца и наличие в анамнезе перенесенного в прошлом ИМ, аортокоронарного шунтирования и чрескожного коронарного вмешательства.

Методом иммуноферментного анализа в плазме крови были изучены уровни:

- фракталкина/CX3CL1, коммерческая тест-система «Ray Bio@Human Fractalkine»;
- ADMA, коммерческая тест-система «ADMA Xpress ELISA Kit»;
- TFN, коммерческая тест-система «Human Transferrin Assay Max ELISA Kit».

Уровни изучаемых биомаркеров у пациентов в остром периоде ИМ статистически значимо отличались от уровней соматически здоровых добровольцев (табл. 1).

Таблица 1

Уровни биомаркеров у пациентов в остром периоде ИМ (Me [5;95], U-критерий Манна - Уитни)

Биомаркер	Контрольная группа	Пациенты с ИМ	p-value
Фракталкин/CX3CL1, пг/мл	335,7[284,4; 445,2]	850,4[417,5; 1005,2]	p<0,001
ADMA, мкмоль/л	0,52[0,35; 1,2]	1,22[0,97; 1,55]	p<0,001
TFN, г/л	3[1,68; 3,8]	0,7[0,2; 2]	p<0,001

Данные обрабатывались в программе Statistica версия 12.0. и SPSS-16. Данные представлены в виде медианы и перцентилей (Me [5;95]). Для каждого предиктора множественной логистической регрессионной модели были рассчитаны:  $\beta$  – коэффициент; стандартная ошибка; статистика критерия Вальда; p – значения вероятности статистической значимости связи предикторов с переменной отклика; отношение шансов и 95%-ный доверительный интервал (ДИ) для оценки отношений шансов. Порог отсечения был принят равным 0,5. Для оценки качества разработанной математической модели оценивали ее диагностическую чувствительность, специфичность и точность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результата, а также оценивался показатель AUC (площадь под ROC-кривой) и значение 95%-ного ДИ соответствующей площади под кривой. Для оценки качества созданной модели использовали меру определенности R-квадрат Нэйджелкерка.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Для разработки математической модели оценивались следующие клиничко-анамнестические и лабораторные показатели (в качестве факторов-предикторов): ●возраст, ●пол, ●длительность симптомов ИБС, ●наличие стенокардии, ●ФК хронической сердечной недостаточности (по NYHA), ●длительность АГ в анамнезе, ●систолическое артериальное давление, ●диастолическое артериальное давление, ●уровень фракталкина/CX3CL1, ●уровень TFN и ●уровень ADMA.

В качестве исхода в математической модели рассматривались следующие варианты событий: 1 – жизнеугрожающие осложнения развивались, 0 – жизнеугрожающие осложнения не развивались.

В итоге полученная математическая модель имела следующий вид:

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

- $p$  – вероятность наступления исхода развития жизнеугрожающих осложнений (КШ и отек легких) в остром периоде ИМ;
- $e$  – число Эйлера (константа), равное 2,71828;
- $z = 3,057 + 0,006 \times \text{фракталкин/СХЗСЛ1} - 3,207 \times \text{ADMA} - 6,465 \times \text{TFN}$ 
  - 3,057 – константа.
  - 0,006 – коэффициент первой переменной,
  - фракталкин/СХЗСЛ1 – уровень фракталкина, пг/мл,
  - -3,207 – коэффициент второй переменной,
  - ADMA – уровень асимметричного диметиларгинина, мкмоль/л,
  - -6,465 – коэффициент третьей переменной,
  - TFN – уровень трансферрина, г/л

Расчет универсального критерия коэффициентов модели указывает на статистическую значимость разработанной модели -  $\chi^2=38,155$ ,  $df=3$ ;  $p<0,001$ .

По данным классификационной таблицы, из общего числа пациентов у 8 человек (что составило 12,7%) было спрогнозировано развитие жизнеугрожающих осложнений, и они действительно у них развились, у 2 человек (что составило 3,2%) было спрогнозировано развитие жизнеугрожающих осложнений, но в итоге жизнеугрожающие осложнения у них не развились. У еще 2 человек (3,2%) из общего числа обследованных было спрогнозировано отсутствие развития жизнеугрожающих осложнений, но по результатам наблюдения у них было зарегистрировано развитие жизнеугрожающих осложнений. У 51 человека было спрогнозировано отсутствие развития жизнеугрожающих осложнений, что подтвердилось результатами наблюдений.

Таким образом, из 52 человек, у которых не наблюдалось развитие жизнеугрожающих осложнений, процент правильных прогнозов составил 96,2.

Среди пациентов, у которых в результате наблюдения было зарегистрировано развитие жизнеугрожающих осложнений, из 10 человек процент правильных прогнозов составил 80,0.

Суммарный процентный показатель правильных прогнозов составил 93,7%, или 59 случаев среди 63 обследуемых.

Значения показателей оценки качества разработанной математической модели представлены в таблице 2.

Показатели оценки качества разработанной математической модели

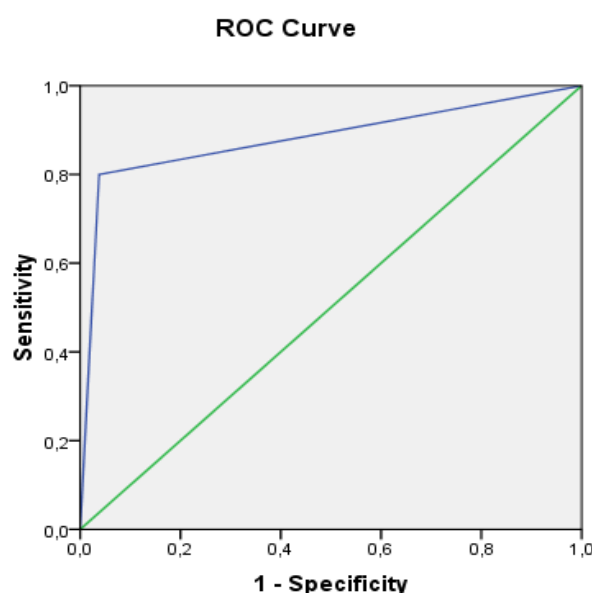
Показатели	%
Диагностическая чувствительность	96,2
Диагностическая специфичность	80
Диагностическая точность	93,7
Прогностическая ценность положительного результата	86,4
Прогностическая ценность отрицательного результата	80

Прогностическая критериальная валидность для математической модели составила  $r=0,76$ .

Значение статистического критерия Вальда (Wald) для ADMA = 0,260; для фракталкина/СХ3СL1 = 0,800; для TFN = 8,718; constant = 0,133; значение  $p$  для всех критериев  $<0,05$ .

При пошаговом введении предикторов в математическую модель точность прогноза с одним предиктором (фракталкин/СХ3СL1) достигала уровня 81%. С двумя предикторами (фракталкин/СХ3СL1 и ADMA) – 88,9%, с тремя (фракталкин/СХ3СL1, ADMA, TFN) – 93,7%.

Для оценки качества созданной модели использовали меру определенности Нэйджелкерка. R-квадрат Нэйджелкерка (псевдокоэффициент детерминации) составил 77,9%.



Diagonal segments are produced by ties.

Рис. 2. ROC-кривая разработанной математической модели

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза жизнеугрожающих осложнений острого периода ИМ и значения регрессионной функции, составила  $0,881 \pm 0,077$  с 95% ДИ 0,731-1,032, что указывает на очень хорошее качество разработанного алгоритма (рис. 2).

Также были рассчитаны пороговые значения для прогноза развития жизнеугрожающих осложнений (КШ, отек легких) в острый период ИМ. Пороговый уровень фракталкина/СХ3СL1 составил 753,5 мкмоль/л (площадь под кривой ROC составила  $0,87 \pm 0,052$  с 95% ДИ 0,756 – 0,971 ( $p < 0,001$ )). Чувствительность и специфичность метода составили 82,1% и 54,7% соответственно. Пороговый уровень ADMA, составил 1,4 мкмоль/л (площадь под кривой ROC составила  $0,82 \pm 0,102$  с 95% ДИ 0,619 – 0,98 ( $p < 0,001$ )). При этом чувствительность составила 80%, специфичность 88,7%. Уровни фракталкина/СХ3СL1 и ADMA, равные или превышающие данные значения, соответствовали прогнозу наличия жизнеугрожающих осложнений (КШ, отек легких) в остром периоде ИМ.

Несмотря на то что включение уровня TFN в математическую модель в качестве маркера развития жизнеугрожающих осложнений увеличивало ее прогностическую ценность на 7,9%, площадь под кривой ROC составила  $0,620 \pm 0,095$  с 95% ДИ 0,542 – 0,691 ( $p < 0,001$ ), что сделало диагностически нецелесообразным расчет его порогового уровня.

**Заключение.** Предложенная математическая модель позволяет осуществлять 7-дневный персонализированный прогноз развития жизнеугрожающих осложнений (КШ, отек легких) у пациентов в остром периоде ИМ. Данная математическая модель обладает высокой чувствительностью (89%) и прогностической значимостью (94%). Это позволяет рекомендовать её для использования в клинической практике, что, в свою очередь, будет способствовать эффективному прогнозированию риска развития жизнеугрожающих осложнений - КШ и отека легких - у пациентов в остром периоде ИМ.

### Список литературы

1. Митьковская Н.П. Кардиогенный шок при остром инфаркте миокарда – потери и достижения // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2017. Т. 1. № 1. С. 6-20.
2. Бекенова Д.З., Демидов А.А., Сагитова Г.Р., Давлетова Г.З. Сравнительная характеристика активности маркеров иммунного воспаления при неблагоприятном исходе острого Q-образующего инфаркта миокарда // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17. № 3. С. 288.
3. Султанова О.Э., Чернышева Е.Н., Киселева М.А., Кузьмичев Б.Ю. Уровень гомоцистеина у пациентов при осложненном и неосложненном течении острого коронарного

синдрома на фоне синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2021. № 4. С. 229-234.

4. Schaefer S., Zeller T., Waldeyer C., Ojeda F., Schnabel R., Atay A., Lackner K., Anker S., Westermann D., Blankenberg S., Karakas M. Iron deficiency independently and strongly predicts adverse outcome in patients with acute coronary syndrome – first report on the prospective relevance of iron deficiency. *European Heart Journal*. 2017. Vol. 38. no. 1. P. 1219. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx493.5759.

5. Das De S., Krishna S., Jethwa A. Iron status and its association with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 238. no. 2. P. 296-303. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.018.

6. González-D'Gregorio J., Miñana G., Núñez J., Núñez E., Ruiz V., García-Blas S., Bonanad C., Mollar A., Valero E., Amiguet M., Sastre C., Sanchis J. Iron deficiency and long-term mortality in elderly patients with acute coronary syndrome. *Biomark Med*. 2018. Vol. 12. no. 9. P. 987-999. DOI: 10.2217/bmm-2018-0021.

7. Zeller T., Waldeyer C., Ojeda F., Schnabel R. B., Schäfer S., Altay A., Lackner K. J., Anker S. D., Westermann D., Blankenberg S., Karakas M. Adverse Outcome Prediction of Iron Deficiency in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Biomolecules*. 2018. Vol. 8. no. 60. P. 1-9. DOI: 10.3390/biom8030060.

8. Bergheanu S.C., van der Laarse A., van der Bom J.G., van der Hoeven B.L., le Cessie S., de Jong M.G., Liem S.S., Schaliij M.J., Jukema J.W. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels display a morning peak in patients with acute myocardial infarction. *Dis Markers*. 2011. Vol. 30. no. 5. P. 245-52. DOI: 10.3233/DMA-2011-0781.

9. Falchari R.A., Prokofieva T.V., Popov E.A. Level of fractalkine in case of bronchial asthma. *Modern Science*. 2017. no. 10. P. 137-140.

10. Yao K., Zhang S., Lu H., Hong X., Qian J., Sun A., Zou Y., Ge J. Changes in fractalkine in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2015. Vol. 26. no. 6. P. 516-20. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000273.

11. Чичкова М.А., Завьялов Б.Г., Чичков Ю.М., Козлова О.С., Чичков А.М., Кадиев Г.М. Влияние коморбидной патологии и клинико-прогностических факторов на исходы инфаркта миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста // Астраханский медицинский журнал. 2019. Т. 14. № 1. С. 101-107.