

Разработка информационной панели для лабораторной диагностики риска инфаркта миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Ю. А. Котова, к.м.н., доцент
 А. А. Зуйкова, д.м.н., проф., зав. кафедрой
 Н. В. Страхова, к.м.н., доцент
 О. Н. Красноручкая, к.м.н., доцент

Кафедра поликлинической терапии ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж

Development of information panels for laboratory diagnosis of myocardial infarction risk in patients with stable ischemic heart disease

Yu. A. Kotova, A. A. Zuykova, N. V. Strakhova, O. N. Krasnorutskaya
 Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

Резюме

Высокий уровень заболеваемости стабильной ишемической болезнью сердца, растущая частота инфарктов миокарда, инвалидизации и смертности обуславливают актуальность поиска новых маркеров риска и лабораторных критериев прогнозирования данного тяжелого осложнения. Целью исследования стало разработать информационную панель для диагностики риска инфаркта миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, включающую значимые общепринятые и потенциально возможные новые лабораторные показатели, характеризующие различные патогенетические звенья коронарного атеросклероза. В исследование включены 168 пациентов, которые были разделены на две группы: группа 1 — с инфарктом миокарда в анамнезе, группа 2 — без инфаркта миокарда в анамнезе. Помимо стандартного лабораторно-инструментального обследования всем больным были определены параметры эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса и уровень шаперонной активности в качестве потенциальных маркеров инфаркта миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Оценка риска развития инфаркта миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца проводилась с использованием логико-математической модели, которая объединила наиболее информативные по результатам предварительного сравнительного и корреляционного анализа лабораторные показатели окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и шаперонной активности, имеющие значение в возникновении и прогрессировании коронарного атеросклероза. Основой для разработки информационной панели стал метод деревьев решений. Исследование подтвердило взаимосвязь степени выраженности коронарного атеросклероза с возникновением инфаркта миокарда. Сравнительный анализ выделенных групп пациентов продемонстрировал более высокий уровень окислительного стресса, концентрации гомоцистеина сыворотки крови и более низкие значения шаперонной активности в группе 1. У больных, перенесших инфаркт миокарда в анамнезе, С-реактивный белок оказался значительно выше по сравнению с группой 2, что свидетельствует о более выраженной воспалительной реакции у пациентов с большим атеросклеротическим поражением. Проведенное исследование позволяет сделать вывод о возможности использования математических информационных панелей, основанных на деревьях решений, в качестве системы оценки риска острого инфаркта миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца. В результате анализа полученной модели выделены лабораторные биохимические факторы высокого риска инфаркта миокарда. Такими факторами оказались шаперонная активность, уровень гомоцистеина сыворотки крови, концентрация С-реактивного белка сыворотки крови и активность супероксиддисмутазы.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс, шаперонная активность, ишемическая болезнь сердца, лабораторная диагностика.

Summary

The high incidence of stable coronary heart disease, the increasing frequency of myocardial infarction, disability and mortality determine the relevance of the search for new risk markers and laboratory criteria for predicting this severe complication. The aim of the study was to develop an information panel for diagnosing the risk of myocardial infarction in patients with stable coronary heart disease, including significant generally accepted and potentially possible new laboratory parameters characterizing various pathogenetic links of coronary atherosclerosis. The study included 168 patients who were divided into 2 groups: Group 1 — with a history of myocardial infarction, Group 2 — without a history of myocardial infarction. In addition to the standard laboratory and instrumental examination, all patients were identified parameters of endothelial dysfunction, oxidative stress and chaperone activity as potential markers of myocardial infarction in patients with stable coronary heart disease. Assessment of the risk of myocardial infarction in patients with stable coronary heart disease was carried out using a logical and mathematical model, which combined the most informative laboratory indicators of oxidative stress, endothelial dysfunction, and chaperone activity, which are important in the occurrence and progression of coronary atherosclerosis, according to the results of preliminary comparative and correlation analysis. The basis for the development of the information panel was the method of decision trees. The study confirmed the relationship between the severity of coronary atherosclerosis and the occurrence of myocardial infarction. Comparative analysis of the selected groups of patients showed a higher level of oxidative stress, serum homocysteine concentrations and lower values of chaperone activity in Group 1. In patients with a history of myocardial infarction, C-reactive protein was significantly higher than in Group 2, indicating a more pronounced inflammatory response in patients with large atherosclerotic lesions. The study suggests the possibility of using mathematical information panels based on decision trees as a system for assessing the risk of acute myocardial infarction in patients with stable coronary heart disease. As a result of the analysis of the obtained model, laboratory biochemical factors of high risk of myocardial infarction were identified. Such factors were chaperone activity, serum homocysteine level, serum C-reactive protein concentration and superoxide dismutase activity.

Key words: endothelial dysfunction, oxidative stress, chaperone activity, coronary heart disease, laboratory diagnostics.

Введение

Прогнозирование риска сердечно-сосудистых катастроф, прежде всего острого инфаркта миокарда, у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) является важной медико-социальной проблемой. Это обусловлено высокой распространенностью, частотой госпитализаций, значительным уровнем инвалидизации и смертности от данных осложнений.

По данным Росстата, стабильной ИБС страдают более 7,5 млн человек в России. Патология является ведущей причиной обращаемости в медицинские организации среди всех сердечно-сосудистых причин и составляет 28%. По данным различных регистров, среди всех больных стабильной ИБС общая ежегодная смертность составляет от 1,2 до 2,4% и увеличивается с возрастом. От инфаркта миокарда ежегодно погибают до 0,6–1,4% больных, а нефатальные инфаркты случаются с частотой 0,6–2,7% в год [1].

Согласно мировым данным, ситуация также оказывается неблагоприятной: до 12–14% мужчин в возрасте 65–84 лет страдают стабильной ИБС. Тем не менее среди пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца индивидуальный прогноз может существенно отличаться в зависимости от клинических, функциональных и анатомических особенностей. Поэтому и ежегодная смертность в различных европейских исследованиях колеблется от 0,63 до 3,80% [2].

Важным представляется учет этих показателей традиционных факторов высокого риска. Долгосрочный прогноз больных стабильной ишемической болезнью сердца зависит от многих факторов, таких как клинические и демографические показатели, функция левого желудочка, результаты нагрузочных проб и оценки коронарной анатомии по данным ангиографических методов. Традиционно стратификация риска начинается со сбора клинического анамнеза, физикального обследования, проведения ЭКГ, оценки результатов лабораторных методов исследования. Было показано, что сахарный диабет, артериальная

гипертензия, курение и высокий уровень общего холестерина (без лечения и несмотря на лечение) являются предикторами неблагоприятного исхода у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца [3]. Также предлагается учитывать возраст, поражения почек и периферических артерий, признаки сердечной недостаточности, паттерн возникновения и тяжесть стенокардии, ее резистентность к терапии. Тем не менее такая информация слишком сложна, чтобы ее разместить в виде клинически полезной панели или шкалы риска событий у больных.

Остальные шкалы стратификации риска инфаркта миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца основаны на оценке функции левого желудочка, результатах нагрузочных проб. Следует отметить, что многие из учитываемых при стратификации риска факторов не обладают высокой специфичностью, а некоторые методы могут оказаться небезопасными для пациента и малодоступными для общеклинической практики.

Несмотря на наличие достаточного большого числа изученных показателей и разработанных систем прогнозирования течения стабильной ишемической болезни сердца, актуальным представляется поиск новых предикторов острого инфаркта миокарда у данной категории пациентов. Новые маркеры для оценки риска острого инфаркта миокарда, в том числе лабораторные, должны отвечать требованиям высокой точности и доступности для рутинного использования в общеклинической практике.

В этом аспекте перспективным представляется использование среди таких факторов, как показатели окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции, а также иммунного компонента в формировании ишемической болезни сердца [4, 5, 6, 7]. В связи с этим становится актуальным изучение роли эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса и шаперонной активности у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, а также их изменения в зависимости от риска развития инфаркта миокарда.

Целью исследования стало разработать информационную панель для диагностики риска инфаркта миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, включающую значимые общепринятые и потенциально возможные новые лабораторные показатели, характеризующие различные патогенетические звенья коронарного атеросклероза.

Материалы и методы

Материалом для исследования стало обследование 168 человек со стабильным течением ишемической болезни сердца, в том числе 90 женщин и 78 мужчин в возрасте от 37 до 77 лет, средним возрастом $59,1 \pm 6,02$ года, находившихся на лечение в кардиологическом отделении № 2 ВГКБ СМП № 1 (г. Волгоград).

Все пациенты были разделены на две группы: группа 1 — с инфарктом миокарда в анамнезе (средний возраст — 64 года [62,7; 68,2]), группа 2 — без инфаркта миокарда в анамнезе (средний возраст — 61 год [54; 67]).

Всем пациентам в стационарных условиях было проведено комплексное стандартное клинико-лабораторное обследование. Для подтверждения диагноза стабильной ишемической болезни сердца всем пациентам была проведена инвазивная коронароангиография. Для оценки степени выраженности коронарного атеросклероза был рассчитан индекс Gensini.

Помимо стандартного лабораторно-инструментального обследования всем больным были определены параметры эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса и уровень шаперонной активности в качестве потенциальных маркеров инфаркта миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

Шаперонную активность определяли с помощью добавления к сыворотке дитиотриетолола и инсулина с определением оптической плотности раствора.

Определение окислительной модификации белков в сыворотке крови проводили по методике Дубининой [6] (реакция взаимодействия окис-

Показатель	Группа 1	Группа 2
Индекс Gensini	30,5 [16,6; 32,6]	10 [0; 18]*
Гомоцистеин, мкмоль/л	11,8 [11,7; 12,1]	10,4 [9,2; 11,6]*
Шаперонная активность, %	51,3 [47,6; 59,8]	68,5 [62,6; 76,9]*
C-реактивный белок, мг/л	0,76 [0,36; 0,87]	0,02 [0,01; 0,26]*

Примечание: * — $p < 0,05$ по U-критерию Манна-Уитни.

ленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-ДНФГ) с образованием производных 2,4-динитрофенилгидразонов). Оптическую плотность 2,4-динитрофенилгидразонов регистрировали на приборе спектрофотометр СФ-36 на длине волн 356, 370, 430 и 530 нм. При длине волны 356 и 370 нм определялось содержание альдегидо- и кетонпроизводных динитрофенилгидразонов нейтрального характера (АДФГн и КДФГн), при длине волны 430 и 530 нм — альдегидо- и кетонпроизводных основного характера (АДФГо и КДФГо).

Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли спектрофотометрическим методом.

Для определения уровня гомоцистеина использовали тест-систему для количественного определения общего L-гомоцистеина в человеческой сыворотке или плазме (фирма-производитель Axis-Shield, фирма-поставщик — «БиоХимМак», Россия).

Для определения уровня C-реактивного белка использовали тест-систему для количественного определения в человеческой сыворотке или плазме (каталожный № 7033–96 определений, фирма-производитель Biomerica, фирма-поставщик — «БиоХимМак», Россия). Тест-система предназначена для определения гомоцистеина в крови методом иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием библиотек scikit-learn, seaborn и numpy языка Python3 и его оболочки Jupyter Notebook.

Характер распределения оценивали графическим методом и с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Описание признаков с распределением отличным от нормального представлено в виде $Me [Q_{25}; Q_{75}]$, где Me — медиана, Q_{25} и Q_{75} — 25-й и 75-й квартили. Парное сравнение проводилось критерием Манна-Уитни ($p < 0,05$). Для оценки корреляционных связей между параметрами использовался критерий Спирмена. Коэффициент корреляции считался значимым при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка риска развития инфаркта миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца проводилась с использованием логико-математической модели, которая объединила в себе наиболее информативные окислительные, липидно-липопротеиновые, воспалительные и метаболические биохимические показатели, характеризующие основные патогенетические звенья коронарного атеросклероза.

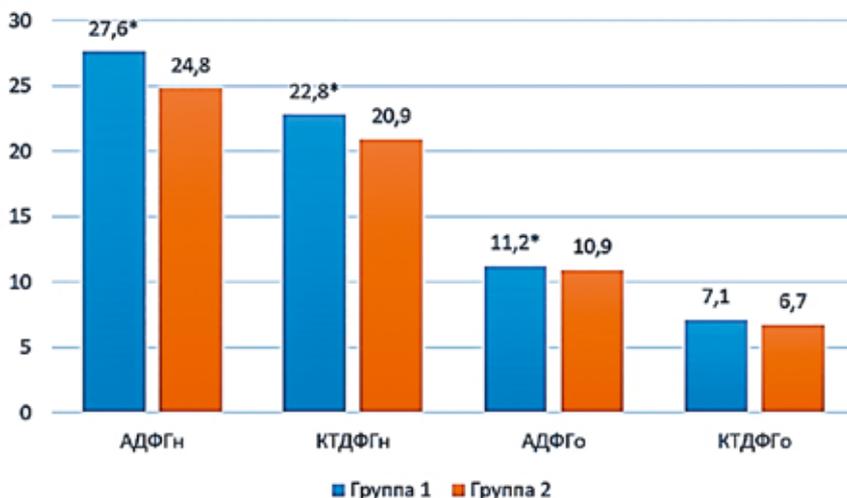
На первом этапе было определено, что выраженность коронарного атеросклероза была в три раза выше в группе больных, перенесших инфаркт миокарда, по сравнению с группой 2 (см. табл.). Корреляционный анализ Спирмена выявил взаимосвязь между наличием инфаркта миокарда в анамнезе и значением индекса Gensini ($r = 0,51$; $p = 0,000$). Это подтверждает патогенетическую взаимосвязь между степенью выраженности коронарного атеросклероза и уровнем риска больных стабильной ишемической болезнью сердца.

Уровень гомоцистеина сыворотки крови, по данным некоторых исследований, также имеет взаимосвязь со степенью выраженности и наличием коронароатеросклероза [7]. Гипергомоцистеинемия повышает риск развития атеросклероза и атеротромбоза — двух составляющих одного процесса. Следовательно, у больных стабильной ишемической болезнью сердца риск инфаркта миокарда может быть выше при наличии гипергомоцистеинемии. В нашем исследовании уровень гомоцистеина сыворотки крови у больных, перенесших инфаркт миокарда, оказался

в среднем на 13,5% выше по сравнению с группой больных без инфаркта миокарда в анамнезе (см. табл.). При проведении корреляционного анализа была выявлена достоверная связь между наличием инфаркта миокарда в анамнезе и уровнем гомоцистеина сыворотки крови ($r = 0,41$, $p = 0,003$).

Как показано в таблице, уровень шаперонной активности сыворотки крови оказался значительно сниженным в группе 1 по сравнению с больными, не имевшими инфаркта миокарда в анамнезе. Это снижение было статистически достоверным и достигло в среднем значения 25% относительно группы 2 (см. табл.). Корреляционная связь между уровнем шаперонной активности сыворотки крови и фактом наличия инфаркта миокарда в анамнезе оказалась достоверной и обратной ($r = -0,56$; $p = 0,000$), подтверждая то, что чем ниже шаперонная активность, тем выше риск инфаркта миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

Было определено повышение C-реактивного белка у больных с инфарктом миокарда в среднем от 4 до 36 раз по сравнению с больными группы 2 (см. табл.). Далее оценивалась корреляционная связь между уровнем C-реактивного белка и наличием инфаркта миокарда у пациента со стабильной ишемической болезнью сердца в анамнезе: она оказалась прямой и статистически достоверной при достаточно высоком уровне коэффициента корреляции ($r = 0,52$; $p = 0,000$). Это подтверждает данные о том, что атеросклеротическое повреждение сосудов является проявлением



Примечание: * — $p < 0,05$ по U-критерию Манна-Уитни

Рисунок 1. Показатели окислительного стресса у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца с инфарктом миокарда в анамнезе (группа 1) и без него (группа 2).

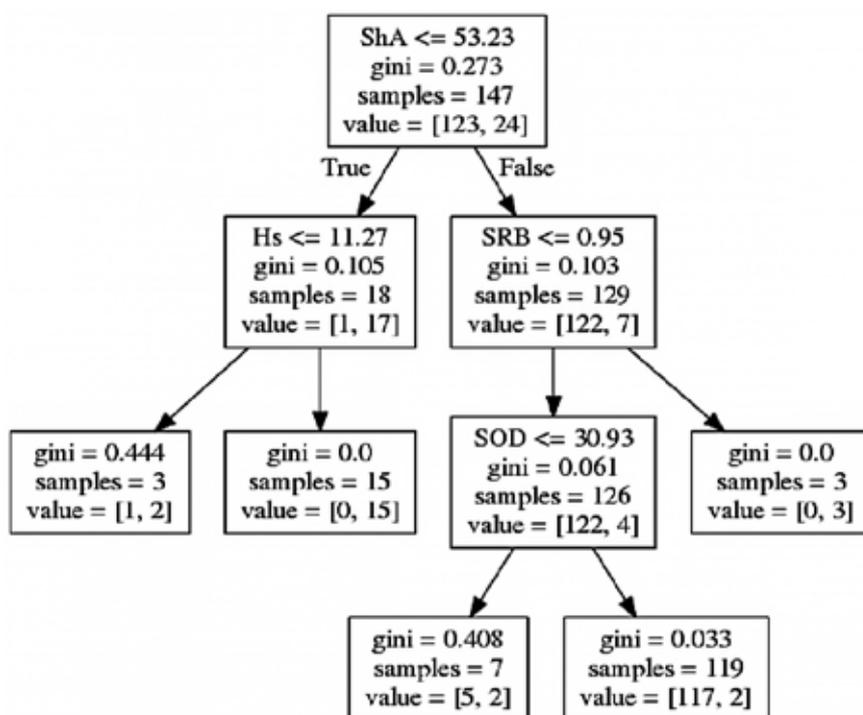


Рисунок 2. Дерево решений для модели прогнозирования инфаркта миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца.

воспалительной реакции. В стенке сосуда развивается сложный воспалительный процесс, приводящий к формированию, росту и дестабилизации бляшки и повышающий коагуляционную активность крови, что завершается развитием сосудистых катастроф, в том числе инфаркта миокарда. С-реактивный белок является показателем прогноза больных стабильной ишемической болезнью

сердца, отражая, вероятно, степень повреждения миокарда. На основании полученных данных можно предположить, что С-реактивный белок является самостоятельным маркером риска инфаркта миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца.

Уровень окислительного стресса оценивался путем определения окислительной модификации белков сыво-

ротки крови. Были определены более высокие значения исследуемых показателей в группе больных с инфарктом миокарда по сравнению с пациентами без инфаркта (рис. 1).

Значения КДФГн оказались на 9,1 % в среднем выше в группе 1 по сравнению с группой без инфаркта миокарда, АДФГо — на 2,8 % ($p < 0,05$ по U-критерию Манна-Уитни). Максимальные изменения среди белков были выявлены при изучении АДФГн — увеличение на 11,9 % при наличии инфаркта миокарда ($p < 0,05$ по U-критерию Манна-Уитни). КДФГо оказался выше в группе 1 на 6 % по сравнению с группой 2, но эти изменения не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$ по U-критерию Манна-Уитни). Значения СОД были выше в группе 2 — в среднем на 10,1 % ($p < 0,05$ по U-критерию Манна-Уитни).

Более выраженная степень окислительного стресса у больных с инфарктом миокарда может быть объяснена смещением прооксидантной системы и антиоксидантной защиты в сторону первой, что свидетельствует о высоком значении окислительного стресса в формировании риска инфаркта миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца. Это было подтверждено при проведении корреляционного анализа Спирмена. Наибольшая взаимосвязь среди маркеров окислительной модификации белков была выявлена между АДФГн и инфарктом миокарда ($r = 0,46$; $p = 0,001$). Полученные данные свидетельствуют об этапности свободно-радикального окисления, так как альдегиддинитрофенилгидразоны являются ранними маркерами повреждения. Патогенетически важным звеном представляется то, что в основе повреждающего действия гомоцистеина лежит механизм вовлечения окислительного стресса [7].

Достоверность корреляционных связей подтвердили выявленные в общей логистической модели значимые ($p < 0,001$) ассоциации некоторых изученных биомаркеров (в модели — независимые определяющие переменные) с фактом на-

личия инфаркта миокарда в анамнезе у пациентов, страдающих стабильной ишемической болезнью сердца (в модели — зависимая переменная): стандартизованные коэффициенты В для уровня шаперонной активности, гомоцистеина, С-реактивного белка и супероксиддисмутазы были равны 0,125; 0,235; 0,055; 0,098 соответственно.

Таким образом, для построения модели-классификатора для предсказания риска инфаркта миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца были использованы следующие показатели: уровень шаперонной активности сыворотки крови, гомоцистеин и С-реактивный белок сыворотки крови, активность супероксиддисмутазы крови.

Для оценки фактора риска развития инфаркта миокарда на основании вышеупомянутых признаков было построено дерево решений (рис. 2).

Точность метода (ассигасу) на трехфолдовой кросс-валидации составила $0,937 \pm 0,023$, AUC ROC — $0,970 \pm 0,021$.

Выводы

Исследование подтвердило взаимосвязь степени выраженности коронарного атеросклероза с возникновением инфаркта миокарда. Сравнительный анализ выделенных групп пациентов продемонстрировал более высокий уровень окислительного стресса, концентрации гомоцистеина сыворотки крови и более низкие значения шаперонной активности в группе больных, перенесших инфаркт миокарда в анамнезе, по сравнению с больными стабильной ишемической болезнью сердца без инфаркта в анамнезе. У больных, перенесших инфаркт миокарда в анамнезе, С-реактивный белок оказался значительно выше по сравнению с группой без инфаркта, что свидетельствует о более выраженной воспалительной реакции у пациентов с большим атеросклеротическим поражением.

Проведенное исследование позволяет сделать вывод о возможности

Пример 1

Показатели пациента: ША = 30,76; Гц = 13,78; СРБ = 0,012; СОД = 44,63.

Вопрос в корне дерева: ША $\leq 53,23$? Да, переход в левую часть вершины.

Гц $\leq 11,27$? Нет, переход в правую часть вершины.

Процесс закончен, терминальной вершине соответствуют 0 элементов класса «Не было ИМ» и 15 элементов класса «ИМ». Вероятность инфаркта — 100%.

У пациента действительно был ИМ.

Пример 2

Показатели пациента: ША = 76,3; Гц = 8,11; СРБ = 0,008; СОД = 39,5.

Вопрос в корне дерева: ША $\leq 53,23$? Нет, переход в правую часть вершины.

СРБ $\leq 0,95$? Да, переход в левую часть вершины.

СОД $\leq 30,93$? Нет, переход в правую часть вершины.

Процесс закончен, терминальной вершине соответствуют 117 элементов класса «Не было ИМ» и 2 элемента класса «ИМ». Вероятность инфаркта — 1,7%.

У пациента действительно не было ИМ.

использования математических информационных панелей, основанных на деревьях решений, в качестве системы оценки риска острого инфаркта миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца. В результате анализа полученной модели выделены лабораторные биохимические факторы высокого риска инфаркта миокарда. Такими факторами оказались шаперонная активность, уровень гомоцистеина сыворотки крови, концентрация С-реактивного белка сыворотки крови и активность супероксиддисмутазы.

Научная работа выполнена на средства гранта президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых — кандидатов наук, грант № МК-552.2018.7. Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца (Практические рекомендации) / Ю.А. Карпов [и др.] // Кардиологический вестник. — 2015. — № 3. — С. 3–33.

2. Steg PG, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2007; 297: 1197–206.
3. Hjembahl P, et al. Favorable long term prognosis in stable angina pectoris: an extended follow up of the angina prognosis study in Stockholm (ASPIS). Heart 2006; 92: 177–82.
4. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции / Е.Н. Воробьев [и др.] // Acta Biologica Sibirica. — 2016. — № 2 (1). — С. 21–40.
5. Wick G. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis / G. Wick, M. Knoflach, Q. Xu // Annu. Rev. Immunol. — 2017. — № 22. — P. 361–403.
6. Тихомирова Ю.Р. Показатели липидного обмена и окислительной модификации белков при метаболических нарушениях / Ю.Р. Тихомиров // Биорадикалы и антиоксиданты. 2015. — Т. 2, № 1 (2). — С. 62–66.
7. Орлова Н.В. Воспаление и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2008. — 48 с.
8. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е.Е. Дубинина [и др.] // Вопросы медицинской химии. — 1995. — № 1. — С. 24–26.
9. Баркаган З.С. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов / З.С. Баркаган, Г.И. Костюченко, Е.Ф. Котовщикова // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2002. — № 1. — С. 65–71.
10. Мюллер А., Гвидо С. Введение в машинное обучение с помощью Python. Руководство для специалистов по работе с данными: Пер. с англ. — СПб.: ООО «Альфа-книга», 2017. — 480 с.: ил. — Парал. тит. англ. ISBN 978-5-9908910-8-1.

Для цитирования. Котова Ю.А., Зуйкова А.А., Страхова Н.В., Красноруцкая О.Н. Разработка информационной панели для лабораторной диагностики риска инфаркта миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца // Медицинский алфавит. Серия «Современная поликлиника». — 2019. — Т. 1. — 9 (384). — С. 33–37.