

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИБС С ПОМОЩЬЮ
МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ, ПОСТРОЕННОЙ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ
ДИСКРИМИНАНТНОГО АНАЛИЗА**

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь

На основании совокупности показателей биоэлектрических свойств крови и лабораторно-инструментальных методов исследования апробирован диагностический алгоритм, который целесообразно использовать для ранней диагностики ИБС и верификации функционального класса стабильной стенокардии напряжения.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, биоэлектрические свойства крови, математическое моделирование

Введение

Ежегодно первое место по распространенности среди населения земного шара, по статистике ВОЗ, занимают болезни системы кровообращения (БСК). Правительства экономически развитых стран выделяют колоссальные денежные средства на реализацию медицинских и социальных программ, чтобы улучшить эту неблагоприятную ситуацию [1].

Ранняя и своевременная диагностика ишемической болезни сердца (ИБС) – важная клиническая проблема. Раннее выявление ишемии, а также обнаружение ее у пациентов с бессимптомным, скрытым течением ИБС может принести пациенту ощутимую пользу. Хорошо известно, что у довольно значительного числа пациентов, страдающих ИБС, даже при углубленном опросе ее специфических субъективных признаков (приступов стенокардии) выявить не удается или они носят атипичный характер [2].

В настоящее время в литературе для диагностики ишемии миокарда описано использование различных методик: регистрация ЭКГ в покое, холтеровское ЭКГ-мониторирование, различные нагрузочные тесты (тредмил-тест и велоэргометрия), фармакологические пробы, стресс-ЭхоКГ, радиоизотопные методы [3].

Однако практическая медицина не всегда может применить достижения технических наук при обследовании пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы.

В современной лабораторной практике отсутствуют методы, которые позволяют определять структурное состояние крови и её изменение. В физике диэлектриков для этого используется метод электрического анализа [4]. Так как кровь человека представляет пространственную структуру, содержащую жидкокристаллические термотропные соединения и белково-полисахаридные комплексы, то при проведении термостимулированной деполяризации в электрически нейтральной крови происходит высвобождение носителей заряда, что обуславливает возникновение термостимулированных токов. С помощью термостимулированных токов установлено, что кровь человека проявляет электрический эффект, обусловленный координационной природой надмолекулярной структуры её компонентов [5]. Характеристическим параметром оценки биоэлектрических свойств крови является величина остаточного заряда, которая пропорциональна содержанию в крови надмолекулярных структур. Изменение биоэлектрических свойств крови можно рассматривать как неспецифический маркер степени патологических изменений сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, изучение у пациентов с ИБС прогностического значения различных показателей кардиогеодинамики в сочетании с оценкой биоэлектрических свойств крови позволяет улучшить диагностику, разработать схемы определения па-

циентов в однородные по прогнозу течения заболевания группы.

Однако до настоящего времени отсутствуют модели для математического прогнозирования как наличия ИБС, так и верификации определенного функционального класса стабильной стенокардии напряжения при различных сочетаниях результатов лабораторно-инструментальных методов исследования и биоэлектрических свойств крови.

Цель исследования

Прогнозирование развития ИБС на основании изучения изменений биоэлектрических свойств крови и оценки информативности клинических, лабораторных и инструментальных показателей.

Материал и методы исследования

Для выполнения поставленной цели и построения математической модели для диагностики прогнозирования ИБС и верификации функционального класса стабильной стенокардии напряжения была определена выборка из 99 человек. Пациенты были поделены на 2 группы. Обучающая группа включала 75 пациентов, страдающих ИБС, представленной стабильной стенокардией напряжения (ССН) функционального класса (ФК) I-III, с различной длительностью коронарного анамнеза. Возраст пациентов варьировал от 40 до 64 лет, средний возраст пациентов этой группы составил $53,1 \pm 5,4$ лет. Тестовая группа для проверки результатов расчета, то есть группа сравнения, состояла из 24 практически здоровых человек, соответствующих по половым и возрастным характеристикам обследуемым пациентам с ИБС, с нормальным уровнем артериального давления, отсутствием БСК. Возраст пациентов на момент обследования составил $48,45 \pm 6,50$ лет (от 40 до 60 лет).

Диагноз ИБС устанавливали в соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC), ВНОК. Все пациенты имели положительный результат

велоэргометрической пробы, у всех регистрировались признаки ишемии во время приступа стенокардии, имеющие объективные изменения сегмента ST на ЭКГ во время холтеровского мониторирования [6].

Все наблюдавшиеся пациенты в зависимости от ФК ССН по классификации Канадского общества кардиологов были распределены на 3 подгруппы: ФК-I, ФК-II, ФК-III. В каждую подгруппу было включено по 25 (33,3%) пациентов. Учитывая тяжесть основного заболевания, пациенты с ФК-IV ССН не были включены в исследование.

Всем обследуемым пациентам проводили забор крови для всех лабораторных исследований на следующий день после госпитализации, после легкого ужина утром натощак. Кровь бралась из вены локтевого сгиба в положении лежа или сидя в две пробирки с последующим анализом показателей липидного спектра, уровня маркеров острой фазы воспаления и оценкой биоэлектрических свойств крови.

Анализ биоэлектрических свойств крови осуществлялся на измерительном комплексе (АБС-1), разработанном в ИММС им. В.А. Белого НАН Беларуси на основе проведения электротно-термического анализа. Получали спектр термостимулированных токов. Полученные спектры подвергали математической обработке путем цифровой фильтрации и интегрирования средствами OriginLab 7.0 с получением значения величины остаточного заряда электрета согласно ГОСТ 25209-82.

Пациентам всех групп было проведено 24-часовое холтеровское мониторирование с использованием кардиорегалятора «Oxford Medilog FD-5 и AR-12» с трехканальной записью ЭКГ (отведения V4, V5, V6), однократно в первые 3-суток по стандартной методике с соблюдением алгоритмических стандартов и рекомендаций рабочей группы Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии [Heart rate variability, 1996]. Полученные данные интерпретировали в целом за сутки.

Всем пациентам проводили трансторакальную Эхо-КГ с использованием ультразвукового сканера (Vivid 7 Pro GE, США) и Допплеровского датчика 2,5/3,5 МГц по стандартному протоколу в В – режиме и М – режиме из парастернального и верхушечного доступов. Анализировали показатели, характеризующие систолическую и диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на основе пакета программ STATISTICA 6.1 (StatSoft, США). Применялся дискриминантный анализ для классификации объекта исследования на основе измерения признаков. Все исследования были выполнены методом пошагового включения переменных в модель с использованием соответствующего модуля программы STATISTICA. Объемы анализируемой и тестовой выборки соотносились как 70-75%:30-25%. Граница избыточности переменных задана на уровне 0,01. Корректность анализируемой выборки проводили путем оценки результатов классификационной матрицы. По результатам оценки расстояния Махаланобиса, объекты исследования, неправильно отнесенные к соответствующей группе исключались, до достижения общим коэффициентом корректности 100% с последующим расчетом дискриминантной функции, которая позволяет оценить, как признаки разделяют оцениваемые группы. Рассчитанные классификационные функции относят наблюдение к группе, для которой функция имеет наибольшее значение. После определения принадлежности объектов тестовой выборки к выделенным группам оценили общую вероятность верной классификации [7].

Результаты исследования

В основе моделирования для дифференциальной диагностики между условно здоровыми пациентами и пациентами, страдающими ССН ФК-I, был выбран дискриминантный анализ. Все задачи классификации были выполнены по правилам, представляющим собой линейные

классификационные функции в виде линейных уравнений, полученных методами дискриминантного анализа на основе обучающей информации. Вся обучающая информация формировалась по результатам лабораторно-инструментальных методов исследования и оценке биоэлектрических свойств крови. В качестве группирующей переменной был принят показатель контроля (группа сравнения) ФК-I стабильной стенокардии напряжения. Были подготовлены две выборки: обучающая (n=29) и тестовая (n=20).

На основе расчета линейных дискриминантных функций (ЛДФ) выполнялось отнесение объекта к определенному классу по набору его параметров. Автоматически отбиралось ограниченное число информативных признаков для решения диагностической задачи по программе дискриминантного анализа.

Данная задача выполнялась в четыре этапа. На первом этапе формировалась обучающая информация. На втором этапе Модуль analysis обеспечивал пошаговый отбор наиболее информативных признаков и получение решающих правил в виде линейных классификационных функций (ЛКФ) и канонических линейных дискриминантных функций (КЛДФ). На третьем этапе определялись количественные значения признаков, включенных в ЛКФ и КЛДФ, по их величинам принималось решение об отнесении пациента к той или иной группе [7]. На четвертом этапе проводилась проверка работоспособности модели на выборке пациентов, не вошедших в модель.

Всего было изучено 35 переменных, характеризующих биоэлектрические свойства крови, липидный спектр, уровень маркеров острой фазы воспаления, состояние сердечно-сосудистой системы по данным Эхо-КГ и холтеровского мониторирования ЭКГ. На основе дискриминантного анализа были выбраны 12 переменных, являющиеся значимыми для разделения пациентов на группы: группа сравнения и группа ФК-I стабильной стенокардии напряжения. К ним относились: величина

Таблица 1 – Уровни значимости факторов-переменных при проведении линейного дискриминантного анализа в обучающей выборке

Категория признаков	Фактор-переменная	Уровень p	Коэффициенты дискриминантной функции	
			Группа сравнения	ФК-I
Признаки, вошедшие в классификацию	ФВ ЛЖ	0,155	4,302	3,521
	Величина остаточного заряда	<0,001	-0,975	-0,205
	ТМЖПс	<0,001	6,371	2,958
	ИММЛЖ	<0,001	-0,532	-0,168
	г MSSD	0,003	0,379	0,082
	СРБ Мг/л	<0,001	-2,123	-0,632
	ОХС Ммоль/л	0,018	-3,255	7,012
	ИЛС	0,007	179,931	115,722
	ИОТС	0,045	304,210	197,021
	Индекс атерогенности	0,261	-5,937	-2,635
	SDANN i	0,145	0,356	0,240
	Амплитуда депрессии сегмента ST	0,281	6,102	0,121
	Константа		-297,979	-216,498

остаточного заряда; лабораторные показатели – С-реактивный белок (СРБ), общий холестерин (ОХС), индекс атерогенности; диагностические: (по данным холтеровского мониторирования ЭКГ) – г MSSD, SDANNi, амплитуда депрессии сегмента ST; по данным Эхо-КГ – фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки ЛЖ в систолу (ТМЖПс), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), индекс локальной сократимости (ИЛС), индекс относительной толщины стенок ЛЖ в диастолу (ИОТС).

Уровни значимости факторов переменных в обучающей выборке представлены в таблице 1.

Полученная регрессионная модель характеризовалась общим высоким уровнем значимости (p<0,001). Результаты оценки прогностической значимости разработанной дискриминантной модели представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Показатели оценки качества дискриминантной модели у пациентов со стабильной стенокардией напряжения ФК-I (обучающая выборка)

Группа	Классификационная матрица		
	%	G 1(n)	G 2(n)
ССН ФК-I	100,00	14	0
Группа сравнения	100,00	0	15
Итого	100,00	14	15

Необходимо учитывать, что в работе модели имеются некоторые ограничения. Так, например, по данным монографии В. Боровикова 2003, известно, что оптимальные параметры работы модели могут быть достигнуты в случае умеренного отклонения фактора-переменной от нормального распределения. Также отмечено, что основным критерием оценки работы дискриминантной модели является практика. Если данный классификатор «работающий» на практике, то полученные результаты можно считать достоверными [7].

На следующем этапе была проведена процедура проверки работоспособности полученной модели. В модель были включены 20 наблюдений пациентов из группы контроля и группы ИБС подгруппы ФК-I стабильной стенокардии напряжения, не вошедшие в обучающую выборку. Для дифференциальной диагностики величины показателей, приведенных в графе «независимые переменные», перемножались на соответствующие коэффициенты из граф «X0» (ИБС) и «X1»(группа сравнения), а затем отдельно складывались полученные произведения для каждой переменной отдельно (формулы 1, 2).

$$X_0 = -216,498 + 3,521 \cdot X_1 + -0,205 \cdot X_2 + 2,958 \cdot X_3 - 0,168 \cdot X_4 + 0,082 \cdot X_5 - 0,632 \cdot X_6 + 7,012 \cdot X_7 + 115,722 \cdot X_8 + 197,021 \cdot X_9 - 2,635 \cdot X_{10} + 0,240 \cdot X_{11} + 0,121 \cdot X_{12} \quad (1)$$

$$X1 = -297,979 + 4,302 \cdot X_1 - 0,975 \cdot X_2 + 6,371 \cdot X_3 - 0,532 \cdot X_4 + 0,379 \cdot X_5 - 2,123 \cdot X_6 - 3,255 \cdot X_7 + 179,931 \cdot X_8 + 304,210 \cdot X_9 - 5,937 \cdot X_{10} + 0,356 \cdot X_{11} + 6,102 \cdot X_{12} \quad (2).$$

Если $X0 > X1$, то пациент относился к группе сравнения, а если $X1 < X2$ – с высокой надежностью можно считать, что пациент относится к группе с ФК-I. Результаты проверки работоспособности модели в экзаменационной выборке показали 100% специфичность, чувствительность и диагностическую ценность разработанной модели в группе пациентов с ФК-I стабильной стенокардии напряжения и группе сравнения.

На следующем этапе для дифференциальной диагностики определенного функционального класса ССН в качестве группирующей переменной был принят показатель ФК-I/ФК-II/ФК-III стабильной стенокардии напряжения. Подготовлены две выборки: обучающая (n=51) для вычисления дискриминантной функции и тестовая (n=24) для проверки результатов расчета. В результате выполнения дискриминантного анализа получены параметры вычислительной процедуры, где выбраны 16 переменных, являющихся значимыми

для разделения пациентов на группы ФК-I-III стабильной стенокардии напряжения: величина остаточного заряда; лабораторные – С-реактивный белок (СРБ), общий холестерин (ОХС), индекс атерогенности, фракция липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), фибриноген, альбумины, лейкоциты; диагностические (по данным холтеровского мониторирования ЭКГ) – SDNNi, SDANNi, LFn, амплитуда депрессии сегмента ST; по данным Эхо-КГ – фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ), толщина задней стенки ЛЖ в диастолу (ТЗСЛЖд), индекс локальной сократимости (ИЛС), размер левого предсердия (ЛП)

Уровни значимости факторов переменных в обучающей выборке представлены в таблице 3.

Расчет дискриминантных функций позволил достичь общего коэффициента корректности полученных результатов в классификационной матрице в 100% для пациентов подгрупп ФК-I и ФК-II стабильной стенокардии напряжения. Коэффициент корректности отнесения пациентов к подгруппе ФК-III стабильной стенокардии напряжения составил 88,24%, общий по всем 3-м подгруппам – 96,08%.

Таблица 3 – Уровни значимости факторов-переменных при проведении линейного дискриминантного анализа в обучающей выборке

Категория признаков	Фактор-переменная	Уровень p	Коэффициенты дискриминантной функции		
			ФК-I	ФК-II	ФК-III
Признаки, вошедшие в классификацию	ФВ ЛЖ	<0,001	4,250	3,509	2,928
	Величина остаточного заряда	<0,001	-0,195	-0,126	0,035
	Амплитуда депрессии сегмента ST	0,002	2,626	2,358	-0,390
	ТЗСЛЖд	0,001	2,059	3,297	2,046
	SDNN i	0,016	0,190	0,139	0,020
	Индекс атерогенности	0,049	41,775	43,902	36,717
	ИЛС	0,050	18,186	14,890	3,877
	Le 10 ⁹ /л	0,038	3,046	2,515	1,421
	Альбумины г/л	0,042	1,930	2,436	2,715
	SDANN i	0,012	0,091	-0,004	0,021
	Фибриноген г/л	0,052	4,518	8,588	9,271
	СРБ мг/л	0,346	0,634	0,763	0,630
	LFn	0,093	0,001	0,002	0,007
	ОХС ммоль/л	0,051	-18,276	-19,656	-14,792
	ХС-ЛПВП	0,177	116,050	117,839	105,468
ЛП	0,201	0,760	0,800	1,150	
	Константа		-289,957	291,147	-268,575

На следующем этапе была проведена процедура валидации, т.е. проверка работоспособности полученной модели. В модель были включены 24 наблюдения подгрупп ФК I-III группы ИБС, не вошедшие в обучающую выборку. Для дифференциальной диагностики величины показателей, приведенных в графе «независимые переменные», перемножались на соответственные коэффициенты из граф «X0» (ФК-I), «X1» (ФК-II) и «X2» (ФК-III), а затем отдельно складывались полученные произведения для каждой переменной отдельно (формулы 3-5).

$$X0 = -289,957 + 4,250 \cdot X_1 - 0,195 \cdot X_2 + 2,626 \cdot X_3 + 2,059 \cdot X_4 + 0,190 \cdot X_5 + 41,775 \cdot X_6 + 18,186 \cdot X_7 + 3,046 \cdot X_8 + 1,930 \cdot X_9 + 0,091 \cdot X_{10} + 4,518 \cdot X_{11} + 0,634 \cdot X_{12} + 0,001 \cdot X_{13} - 18,276 \cdot X_{14} + 116,050 \cdot X_{15} + 0,760 \cdot X_{16} \quad (3).$$

$$X1 = -291,147 + 3,509 \cdot X_1 - 0,126 \cdot X_2 + 2,358 \cdot X_3 + 3,297 \cdot X_4 + 0,139 \cdot X_5 + 43,902 \cdot X_6 + 14,890 \cdot X_7 + 2,515 \cdot X_8 + 2,436 \cdot X_9 + 0,004 \cdot X_{10} + 8,588 \cdot X_{11} + 0,763 \cdot X_{12} + 0,002 \cdot X_{13} - 19,656 \cdot X_{14} + 117,839 \cdot X_{15} + 0,800 \cdot X_{16} \quad (4).$$

$$X2 = -268,575 + 2,928 \cdot X_1 + 0,035 \cdot X_2 - 0,390 \cdot X_3 + 2,046 \cdot X_4 + 0,020 \cdot X_5 + 36,717 \cdot X_6 + 3,877 \cdot X_7 + 1,421 \cdot X_8 + 2,715 \cdot X_9 + 0,021 \cdot X_{10} + 9,271 \cdot X_{11} + 0,630 \cdot X_{12} + 0,007 \cdot X_{13} - 14,792 \cdot X_{14} + 105,468 \cdot X_{15} + 1,15 \cdot X_{16} \quad (5).$$

Если $X0 > X1$, то пациент относился к группе с ФК-I, а если $X1 > X2$ – с высокой надежностью можно считать, что пациент относится к группе с ФК-III.

Результаты оценки качества дискриминантной модели в экзаменационной выборке представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Показатели оценки качества дискриминантной модели у пациентов с стабильной стенокардией напряжения ФК-I-III (экзаменационная выборка)

Стабильная стенокардия напряжения	Классификационная матрица			
	%	G 1(n)	G 2(n)	G 3(n)
ФК-I	100,00	8	0	0
ФК-II	100,00	0	8	0
ФК-III	50,00	0	4	4
Итого	83,33	8	12	4

Результаты проверки работоспособности модели в экзаменационной выборке показали 100% специфичность, чувствительность и диагностическую ценность разработанной модели в подгруппах пациентов ФК I-II стабильной стенокардии напряжения. В тоже время у пациентов подгруппы ФК-III стабильной стенокардии напряжения 50,0 % наблюдений было классифицировано неверно и отнесено в подгруппу ФК-II стабильной стенокардии напряжения. Общий коэффициент корректности отнесения пациентов к подгруппам ФК-I-III составил 83,33%.

Заключение

Таким образом, на основании совокупности показателей анализа биоэлектрических свойств крови и лабораторно-инструментальных методов исследования был апробирован диагностический алгоритм, который целесообразно использовать для ранней диагностики ИБС и верификации функционального класса стабильной стенокардии напряжения.

Библиографический список

1. Внезапная сердечная смерть. Рекомендации Европейского Кардиологического Общества / под ред. Н.А. Мазур. – М. : Медпрактика-М, 2003. – 148 с.
2. Оценка роли факторов риска развития ишемической болезни сердца в формировании смертности населения / Л.В. Голуб [и др.] // Достижения мед. науки Беларуси. – Минск, 2003. – Вып. 8. – С. 43-44.
3. Белов, А.А. Основные методы функциональной диагностики в клинике внутренних болезней / А.А. Белов, Ю.А. Данилогорская, А.А. Лакшин. – М. : Рус. врач, 2003. – 105 с.
4. Capeletti R., Bridelli M.G. // Proc. 10th Intern. Symposium on Electrets. Delfi-Athens, 1999. – P. 213-216.
5. Пинчук, Л.С. Термостимулированная деполяризация крови человека // Л.С. Пинчук, А.Г. Кравцов, С.В. Зоотов / Журнал технической физики. – 2001. – Том 71, выпуск 5.

6. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: a report of the American College of Cardiology American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography) / M.H. Crawford [et al.] // J. Am. Coll. Cardiology. – 1999. – Vol. 34. – P. 912-948.
7. Боровиков, В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов / В. Боровиков. – СПб.: Питер, 2003. – 688 с.

N.V. Nikolaeva

PREDICTION OF CORONARY HEART DISEASE USING A MATHEMATICAL MODEL, CONSTRUCTED FROM THE RESULTS DISCRIMINANT ANALYSIS

On the basis of aggregate indicators bioelektretnyh properties of blood and laboratory-instrumental methods tested diagnostic algorithm, which is useful for early diagnosis of coronary artery disease and verification of the functional class of stable angina.

Key words: *ischemic heart disease, blood bioelektretnye properties, mathematical modeling*

Поступила 28.08.10