

Симптомный анализ в исследовании долгосрочного клинического прогноза

Н.П. Алексеева, А.О. Конради, Б.Б. Бондаренко

Санкт-Петербургский государственный университет, ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», Санкт-Петербург

Резюме

В задаче по изучению прогноза больных гипертонической болезнью продемонстрирована эффективность подхода, связанного с правилом построения нескольких дискриминантных функций на основе расслоения популяций по наиболее информативным для классификации признакам. Потенциальное множество последних расширено до синдрома, под которым понимается полное множество конечно-линейных комбинаций дихотомических признаков (симптомов). Математическим основанием для описания синдромов являются конечные проективные геометрии четной характеристики.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, прогноз, классифицирующие функции, симптомный анализ, конечные проективные геометрии.

Введение

Изучение эволюции и долгосрочного прогноза заболеваний относится к числу наиболее сложных для анализа, интерпретаций и обоснованных заключений. Проспективные исследования предполагают длительное наблюдение за пациентами и точность соблюдения протокола в отношении терапевтических воздействий, а при анализе ретроспективных данных возникает необходимость принимать во внимание значительные изменения диагностических и терапевтических технологий, имевшие место в последние годы. отличие от задач краткосрочного прогнозирования, в частности, риска оперативного вмешательства по дооперационным характеристикам больного, когда обеспечивается высокая точность классификации исхода [1], в задаче долгосрочного прогнозирования приходится иметь в виду изменения во времени всей совокупности характеристик в соотношении со случайными факторами, в том числе неучтенными.

С клинических позиций в решении классификационных задач особенно актуален стратификационный подход, позволяющий с высокой надежностью оценивать больных по степеням риска ожидаемых исходов. Как показывает многолетний опыт статистического анализа клинических данных, для выделения групп с разными вероятностями исхода и описания структуры явления: больной и патологический процесс — приходится пользоваться совокупностью показателей, многие из которых оказываются категориальными [2]. Основным инструментом в решении задачи классификации и диагностики является дискриминантный анализ, благодаря которому показатели всей совокупности признаков с разной степенью информационной значимости и, как правило, линейным образом преобразуются в дискриминантную функцию, по которой группы больных с разными исходами отличаются наибольшим образом. Увлечение статистиков после Фишера и Вальда построением универсальной дискриминантной функции не всегда оправдано, особенно, если не исключается существование разнородных подгрупп с различной собственной структурой факторов риска. Необходимость улучшения классификации на основе построения нескольких диск-

риминантных функций была высказана Кендаллом М., Стьюартом А. еще в 1976 году [3]. Однако в общем виде формализовать правило для расслоения популяций не представляется возможным из-за непредсказуемости изменений в расстояниях Махаланобиса. При их инвариантности эффективным в смысле уменьшения вероятности ошибочной классификации является расслоение популяций по категориальному признаку, корреляция которого с признаком, дифференцирующим больных по исходам, наиболее значима (Приложение).

Таким образом, при наличии информативного для итоговой характеристики признака появляется возможность для более успешной дискриминации наблюдений. В случае, когда приходится иметь дело с набором признаков, информативных только в комплексе, эффективным оказывается привлечение методов симптомного анализа [4], благодаря которому появляется возможность с наименьшими информационными потерями переходить к меньшему количеству конечно-линейных комбинаций дихотомических признаков — симптомов. Уменьшение числа комбинаций набора симптомов по сравнению с количеством комбинаций набора исходных признаков приводит к более значимым частотам, следовательно, к более устойчивой процедуре классификации.

В настоящей статье представлены в качестве иллюстрации результаты исследования популяции больных гипертонической болезнью и выявления групп пациентов с разной вероятностью ожидаемых исходов на основе анализа взаимодействия между неблагоприятными генетическими детерминантами поражения органов-мишеней при ГБ и различными сочетаниями фенотипических признаков.

Материалы и методы

В исследование включены 222 больных гипертонической болезнью (ГБ) I–II стадии, 1–3 степени риска по классификации ВНОК 2003 г.; средний возраст 51 ± 4 года. Больные наблюдались в течение 3–8 лет. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 3–8 лет. Выделение ДНК и определение I/D полиморфизма АПФ проводилось по стандартной методике. За время наблюдения было зарегистрировано 5 смертельных ис-

ходов (все от сердечно-сосудистых причин, из них два случая внезапной смерти), 21 случай инфаркта миокарда, 9 нарушений мозгового кровообращения, 65 случаев манифестации ИБС в виде стенокардии напряжения, 17 случаев развития сердечной недостаточности, у одного больного кровоизлияние в сетчатку глаза.

В качестве признаков рассматривались следующие характеристики: пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), возраст, в котором заболевание было выявлено, длительность заболевания и тяжесть АГ, наличие ожирения, курение, ЭХО-КГ-признаки (толщина МЖП, ЗС, КДРЛЖ, ИММ), характер гипертрофии (ее отсутствие, концентрическая и эксцентрическая), ФВ, уровни САД и ДАД.

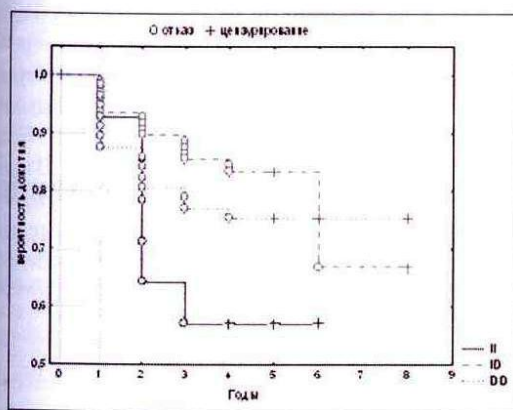
При статистическом анализе применялись известные методы, связанные с оценкой параметров биномиального распределения, с проверкой независимости категориальных признаков на основе критериев хи-квадрат Пирсона и точного критерия Фишера, коэффициенты неопределенности, дискриминантный анализ и регрессионная модель Кокса. Из оригинальных статистических методов использовался симптомный анализ [4].

Результаты исследования

1. Ген АПФ и отдаленный прогноз ГБ

В группах с различными генотипами АПФ, в которых в качестве комбинированного конечного события рассматриваются инфаркт миокарда, или инсульт, или смерть от сердечно-сосудистых причин, обнаружено незначимое ($p=0,16$) различие кривых дожития.

Рис. 1. Кривые дожития в группах с различными генотипами гена АПФ ($p=0,16$)



При рассмотрении двух факторов риска (характер гипертрофии ЛЖ и ген АПФ) выявлено, что при концентрической ГЛЖ ($p=0,003$) и генотипе II конечное событие наступает значительно раньше ($p=0,013$). В случае отдельного рассмотрения только первого фактора риска частота неблагоприятных исходов (отрицательный прогноз) в группе больных с концентрической гипертрофией равна $0,51 \pm 0,08$, среди остальных больных концентрической ГЛЖ менее ассоциирована с генотипом II, поскольку носительство D в гене АПФ проявляется как в менее прогностически благополучной группе с

концентрической ГЛЖ, так и ей противоположной соответственно с вероятностями $0,88 \pm 0,04$ и $0,76 \pm 0,05$ ($p=0,03$). В связи с этим отрицательный эффект генотипа II оказывается не явным.

Ухудшение отдаленного прогноза в случае генотипа II может быть продемонстрировано путем логических умозаключений на основе анализа симптомов. Идея заключается в том, что любая пара дихотомических признаков порождает третий признак — симптом, также дихотомический признак, отражающий взаимодействие первых двух. Например, Y_1 тип ремоделирования (1 — концентрическая ГЛЖ, 0 — эксцентрическая гипертрофия), Y_2 отрицательный прогноз (1 — «-», 0 — «+»). Симптом, отражающий их взаимодействие, обозначим через $Y_{1,2}$. Он вычисляется как конечно-линейная комбинация $Y_{1,2} = Y_1 + Y_2 \pmod{2}$, что означает остаток от деления на 2. Иначе его можно получить как расстояние $Y_{1,2} = |Y_1 - Y_2|$. Дихотомический признак $Y_{1,2}$ принимает значение 0, если имеет место отрицательный прогноз при концентрической ГЛЖ, иначе положительный, то есть при $Y_{1,2}=0$ прогноз адекватен типу ГЛЖ, а при $Y_{1,2}=1$ не адекватен. При известных признаках $Y_{1,2}$ и Y_1 , признак Y_2 может быть вычислен как $Y_2 = |Y_{1,2} - Y_1|$, то есть, если известно, что имеет место концентрическая ГЛЖ ($Y_1=1$) и прогноз не адекватен ($Y_{1,2}=1$), то прогноз при $Y_2 = |Y_{1,2} - Y_1| = |1 - 1| = 0$ положительный. Три симптома Y_1 , Y_2 и $Y_{1,2}$ в совокупности образуют синдром второго порядка. Порядок соответствует количеству образующих симптомов.

Рассмотрение еще одного дихотомического признака Y_3 — наличие аллеля D в гене АПФ (1 — ID, DD, 0 — II) приводит к образованию симптомов $Y_{1,3}$ и $Y_{2,3}$. Условия $Y_{1,3}=1$ и $Y_{2,3}=1$ означают соответственно, что генотип не ассоциирован с типом ремоделирования (I при концентрической гипертрофии, D при эксцентрической гипертрофии) и прогноз адекватен генотипу (II «-», ID, DD «+»). Три исходных дихотомических признака Y_1 , Y_2 и Y_3 , три симптома $Y_{1,2}$, $Y_{1,3}$ и $Y_{2,3}$, а также симптом $Y_{1,2,3} = |Y_1 - Y_{2,3}| = |Y_2 - Y_{1,3}| = |Y_3 - Y_{1,2}|$ образуют синдром третьего порядка. Таким же образом могут быть построены синдромы любого порядка.

Интерпретировать имеет смысл только те симптомы, информационные свойства которых оказываются предпочтительнее. Например, наиболее значимая отрицательная корреляция наблюдается между адекватностью типа ремоделирования генотипу и прогнозу ($p < 0,000001$). Это означает, что при адекватном прогнозе тип ГЛЖ чаще ассоциирован с неадекватным генотипом, то есть худшему прогнозу в случае концентрической ГЛЖ соответствует генотип II. При неадекватном прогнозе, то есть когда у больных с концентрической ГЛЖ прогноз оказывается лучшим, тип ремоделирования ассоциирован с адекватным генотипом — улучшение прогноза сочетается с генотипами ID, DD.

2. Классификация групп с разной вероятностью исходов

Попытка построения универсальной линейной дискриминантной функции для всей выборки больных оказалась неудачной. В целях выявления групп с разной вероятностью неблагоприятных исходов выделим признак, который наиболее информативен

для прогнозирования наступления комбинированной конечной точки. Им является признак наличия ГЛЖ (односторонний коэффициент неопределенности равен 7%): при отсутствии ГЛЖ (80 человек) вероятность неблагоприятного прогноза равна 0.05 ± 0.02 , а при наличии ГЛЖ (142 человека) эта вероятность увеличивается до 0.23 ± 0.04 .

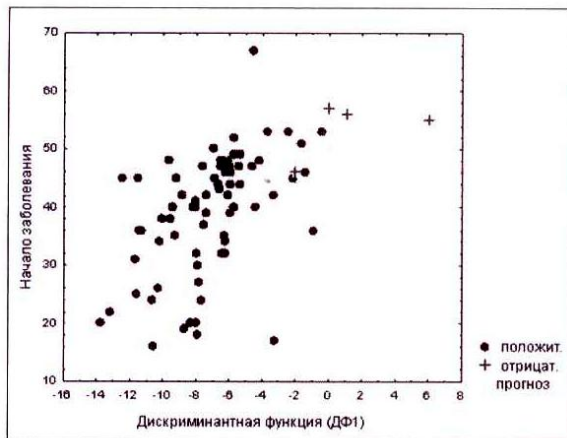
Для четырех пациентов без ГЛЖ факторами риска являются увеличение ИММ, большая толщина МЖП и меньшая толщина ЗС, относительно позднее начало ГБ, высокий ИМТ, но не ожирение. (табл.1 и рис.2)

Таблица 1

КОЭФФИЦИЕНТЫ ДИСКРИМИНАНТНОЙ ФУНКЦИИ ДФ1

Признаки, участвующие в классификации больных без ГЛЖ	Коэфф.ДФ1
Начало заболевания	0.146
Ожирение (1 – есть, 0 – нет)	-6.099
Тяжесть (три градации)	2.001
Индекс массы тела	0.303
Толщина задней стенки	-16.430
Индекс массы миокарда	0.107
Толщина межжелудочковой перегородки	6.089
Константа	-21.359

Рис. 2. Классификация больных без ГЛЖ



В группе больных с ГЛЖ дискриминантный анализ не позволяет корректно классифицировать больных по отдаленному прогнозу ГБ. В этой группе односторонний коэффициент неопределенности, означающий совокупный информационный вклад в прогнозирование конечного события по набору категориальных признаков (X_1 — пол, X_2 — наличие аллеля D гена АПФ, X_3 — пенсионный возраст, X_4 — ожирение, X_5 — курение, X_6 — тип ремоделирования), равен 37%, тогда как по отдельно взятым признакам он не больше 4.25%. Несмотря на высокую информативность этого комплекса признаков, при объеме выборки 142 классификация по $2^6=64$ возможным комбинациям значений шести дихотомических признаков приводит к незначимым частотам. Это определяет целесообразность поиска наиболее информативных симптомов. Например, симптом, отражающий взаимодействие факторов «курение» и «пенсионный возраст», имеет информационный 12%-й вклад из 14% информативности синдрома, образованного этими признаками. То есть более проностически благоприятным является сочетание трудоспособного возраста с отсутствием этой

вредной привычки по сравнению с некурящими больными пенсионного возраста или курящими больными молодого возраста. Среди немногочисленной группы курящих лиц пенсионного возраста (12 человек) процент наступления комбинированной конечной точки также не высок, как и в группе более молодых и некурящих. Кроме этого симптома в тройку самых информативных симптомов вошли еще два симптома: сочетание носительства аллеля D гена АПФ с полом и его же с наличием ожирения. Интегральный вклад этих трех симптомов в прогнозирование конечного события точки равен 22.9% (табл.2). Таким образом, получен признак W, принимающий значения от 0 до 7 с информационным вкладом в прогнозирование, равным 22.9% ($p=0.00017$).

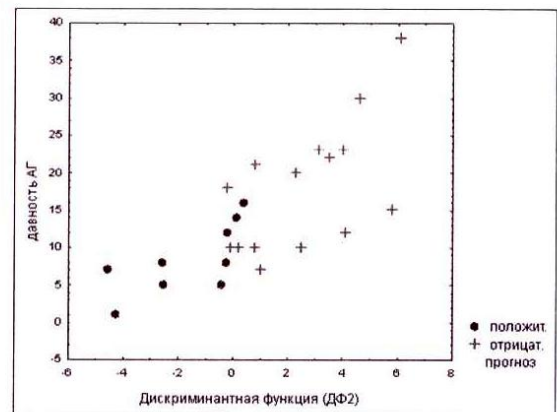
Таблица 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ГЛЖ ПО РЕАЛИЗАЦИЯМ НАИБОЛЕЕ ИНФОРМАТИВНОЙ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КОМБИНАЦИИ ТРЕХ СИМПТОМОВ: $X_{1,2} = /X_1 - X_2 /$, $X_{3,5} = /X_3 - X_5 /$, $X_{2,4} = /X_2 - X_4 /$

$W = X_{1,2} + 2X_{3,5} + 4X_{2,4}$	0	1	2	3	4	5	6	7	
$X_{2,4}$	0	0	0	0	1	1	1	1	
$X_{3,5}$	0	0	1	1	0	0	1	1	
$X_{1,2}$	0	1	0	1	0	1	0	1	
									Всего
Положит. прогноз	12	40	6	22	9	8	6	6	109
Отрицат. прогноз	0	2	7	10	0	5	5	4	33
Итого	12	42	13	32	9	13	11	10	142

Распределение больных по признаку W указывает на две популяции: W_0 со значениями $W=0, 1, 4$, в которой плохой прогноз маловероятен (0.03 ± 0.02), и W_1 со значениями $W=2, 3, 5, 6, 7$, с вероятностью 0.39 ± 0.05 ($p < 0.00001$). В популяции W_0 двое из 63 больных классифицируются неправильно, и по исходному набору признаков отличить их от остальных больных не представляется возможным. В клинической интерпретации это означает, что обсуждаемое сочетание признаков в качестве теста положительного (благоприятного) прогноза обладают чувствительностью 96,8% (при доле ложно-положительных результатов равной 3,2%).

Рис.3. Классификация мужчин с ГЛЖ из W_1



Группа W_1 с более высокой вероятностью ожидаемых неблагоприятных исходов (отрицательный прогноз) оказалась неоднородной с наиболее информативным для прогнозирования исходов признаком разграничения по полу: анализ дожития выявил значимо худший прогноз у мужчин. Корректность процедур классификации отдельно среди мужчин и женщин достигает 83% и 79% соответственно. При этом выявлены разные факторы риска: у мужчин ими оказались давность ГБ, более высокий уровень ДАД в сочетании с большей ФВ (табл.3, рис.3). У женщин к факторам риска относятся высокий уровень САД, курение, возраст, более выраженная толщина ЗС при меньшем ИММ и низкий ИМТ (табл.4, рис.4).

Таблица 3

КОЭФФИЦИЕНТЫ ДИСКРИМИНАНТНОЙ ФУНКЦИИ ДФ2

Признаки, участвующие в классификации больных из популяции W_1 (мужчины)	Коэфф. ДФ2
Давность ГБ	0.212
Фракция выброса	0.214
Тип ремоделирования ГЛЖ (1 — концентр., 0 — иначе)	-3.203
Диастолическое давление	0.145
Константа	-29.886

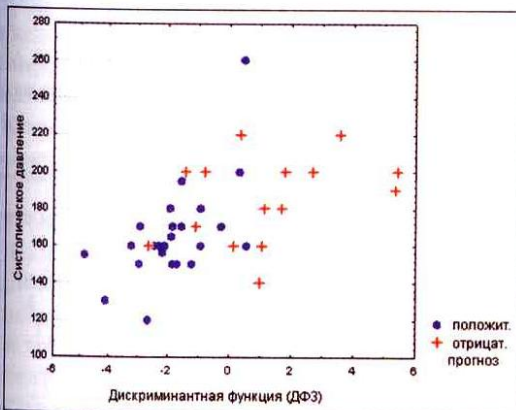
Рис.4. Классификация женщин с ГЛЖ из W_1 

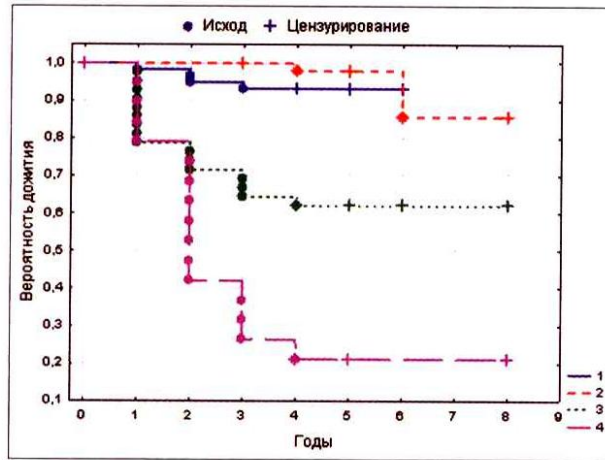
Таблица 4

КОЭФФИЦИЕНТЫ ДИСКРИМИНАНТНОЙ ФУНКЦИИ ДФ3

Признаки, участвующие в классификации больных из популяции W_1 (женщины)	Коэфф. ДФ3
Систолическое давление	0.048
Курение (1 — есть, 0 — нет)	5.563
Возраст	0.200
Индекс массы тела	-0.204
Толщина задней стенки	8.519
Индекс массы миокарда	-0.038
Константа	-18.872

Заклучение

Анализ длительно наблюдавшихся больных гипертонической болезнью по генотипическим и фенотипическим характеристикам позволил на основе симптомного расслоения популяций выявить четыре категории больных с собственными совокупностями факторов риска возможных исходов, отличающиеся кривыми дожития ($p < 0.0001$; рис.5). К первой категории относятся больные без ГЛЖ, ко второй — больные из популяции W_0 с ГЛЖ (с наиболее благополучными сочетаниями

Рис.5. Кривые дожития для разных категорий больных: 1 — без ГЛЖ, 2 — с ГЛЖ, из W_0 , 3 — женщины с ГЛЖ из популяции W_1 , 4 — мужчины с ГЛЖ из популяции W_1 .

признаков — возраст, пол, курение, ожирение и генотип АПФ). Кривые дожития для этих групп больных практически не отличаются. К третьей и особенно четвертой категории относятся женщины и мужчины из популяции W_1 с менее благополучными сочетаниями указанных признаков.

Перспективы использования рассмотренного метода связываются с исследованиями, в которых данные не поддаются стандартной обработке дискриминантным анализом. При этом нужно иметь ввиду, что применение этого метода возможно только в процессе взаимодействия математиков с экспериментаторами при условии, что «каждый», — согласно одному из методологических принципов биометрии, сформулированных А.Г. Бартом [6], — «не теряет своей индивидуальности и занимается своей профессиональной деятельностью». Актуальными остаются и три остальных принципа, а именно то, что «эффективность используемого математического аппарата определяется прежде всего тем реальным содержанием, которое он отражает», «применение ЭВМ не исключает, а только видоизменяет качественные методы работы с реальным материалом» и «никакой уровень точности не является окончательным».

Приложение

Уменьшение вероятности ошибочной классификации при нетривиальном расслоении

Пусть при помощи дихотомического признака W выборка наблюдений разбита на две нормально распределенные популяции W_1 и W_2 с одинаковой ковариационной матрицей и с априорными вероятностями t и $1-t$. Формулы для вычисления вероятностей ошибочной классификации приводятся в [5].

При помощи дополнительного дихотомического признака S выборка разбивается на популяции $S_1 = W_{11} + W_{12}$ и $S_2 = W_{21} + W_{22}$ с априорными вероятностями s и $1-s$. Обозначим через $0 < x < \min(t, s)$ априорную вероятность популяции W_{11} , которая является пересечением W_1 и S_1 . Если признаки S и W независимы, то есть $x = ts$, то расслоение на популяции W_{11} , W_{12} , W_{21} и W_{22} будем называть тривиальным. Надо показать, что при одинаковых расстояниях Махаланобиса

са $\Delta = \Delta_1 = \Delta_2$ соответственно между (W_1, W_2) , (W_{11}, W_{12}) и (W_{11}, W_{12}) вероятность ошибочной классификации нетривиального расслоения уменьшается.

Функция разности между вероятностями ошибочной классификации при двух и четырех указанных популяциях вычисляется по формуле:

$$P = x(\Phi(u_0) - \Phi(u_1)) + (t-x)(\Phi(u_0) - \Phi(u_2)) + (s-x)(\Phi(v_0) - \Phi(v_1)) + (1-s-t+x)(\Phi(v_0) - \Phi(v_2)),$$

где через $\Phi(\cdot)$ обозначена функция стандартного нормального распределения,

$$u_i = K_i \Delta^{-1} - 0,5 \Delta, v_i = -K_i \Delta^{-1} - 0,5 \Delta, i=0,1,2, \text{ где}$$

$$K_0 = \ln\left(\frac{1-t}{t}\right), K_1 = \ln\left(\frac{s}{x}\right), K_2 = \ln\left(\frac{1-s}{t-x}\right).$$

При независимости признаков $x=ts$, следовательно, $K_1 = K_2 = K_0$ и $u_1 = u_2 = u_0, v_1 = v_2 = v_0$, откуда $P=0$, так как все слагаемые его выражения оказываются равными нулю. То есть независимый к W признак S процедуру классификации в указанных условиях не улучшает. Покажем, что $x=ts$ является точкой минимума на интервале $(0; \min(t,s))$, так что любое отклонение от независимости признаков W и S приводит к увеличению $P(x)$.

$$P'(x) = -x\Phi'(u_1) + (t-x)(\Phi'(u_2)) + (s-x)(\Phi'(v_1)) + (1-s-t+x)(\Phi'(v_2)) + L_0(x), \text{ где}$$

$$L_0(x) = \Phi(u_2) - \Phi(u_1) + \Phi(v_1) - \Phi(v_2).$$

$$\Phi'(u_i(x)) = \Phi'(u_i)u_i'(x) = \Delta^{-1}\Phi'(u_i)K_i'(x), \Phi'(v_i(x)) = \Phi'(v_i)v_i'(x) = -\Delta^{-1}\Phi'(v_i)K_i'(x),$$

$$\text{где } K_0'(x) = 0, K_1'(x) = -\frac{s}{(s-x)x}, K_2'(x) = \frac{1-s}{(t-x)(1-s-t+x)}.$$

$$\text{При } x=ts \text{ имеем } K_0'(ts) = 0, K_1'(ts) = -\frac{1}{t(1-t)s}, K_2'(ts) = \frac{1}{t(1-t)(1-s)}.$$

$$L_0(ts) = \Phi(u_0) - \Phi(u_0) + \Phi(v_0) - \Phi(v_0) = 0.$$

$$\begin{aligned} P'(ts) &= -\Delta^{-1}(\Phi'(u_0)t s K_1'(ts) + \Phi'(u_0)t(1-s)K_2'(ts) + \Phi'(v_0)s(1-t)K_1'(ts) + \Phi'(v_0)(1-t)(1-s)K_2'(ts)) = \\ &= -\Delta^{-1}(\Phi'(u_0)t(sK_1'(ts) + (1-s)K_2'(ts)) + \Phi'(v_0)(1-t)(sK_1'(ts) + (1-s)K_2'(ts))) = \\ &= -\Delta^{-1}(sK_1'(ts) + (1-s)K_2'(ts))(t\Phi'(u_0) + (1-t)\Phi'(v_0)) = 0, \end{aligned}$$

$$sK_1'(ts) + (1-s)K_2'(ts) = -\frac{s}{t(1-t)s} + \frac{1-s}{t(1-t)(1-s)} = 0.$$

Итак, в точке $x=ts$ функция $P(x)$ имеет экстремум. Вторая производная имеет более сложное выражение:

$$P''(x) = -x\Phi''_{xx}(u_1(x)) - (t-x)(\Phi''_{xx}(u_2(x))) - (s-x)(\Phi''_{xx}(v_1(x))) - (1-s-t+x)(\Phi''_{xx}(v_2(x))) + 2L'_0(x),$$

$$\Phi''_{xx}(u_i(x)) = \Delta^{-2}\Phi''(u_i)(K_i'(x))^2 + \Delta^{-1}\Phi'(u_i)K_i''(x),$$

$$\Phi''_{xx}(v_i(x)) = \Delta^{-2}\Phi''(v_i)(K_i'(x))^2 - \Delta^{-1}\Phi'(v_i)K_i''(x),$$

$$K_1''(x) = -\frac{s(s-2x)}{(s-x)^2 x^2} \Big|_{x=ts} = \frac{1-2t}{s^2 t^2 (1-t)^2},$$

$$K_2''(x) = \frac{(1-s)(1-s-2(t-x))}{(t-x)^2 (1-s-t+x)^2} \Big|_{x=ts} = \frac{1-2t}{(1-s)^2 t^2 (1-t)^2}$$

$$P''(x) = 2L'_0(x) + L_1(x) + L_2(x), \text{ где}$$

$$\begin{aligned} L_0'(x) &= \Delta^{-1}\Phi'(u_2)K_2'(x) - \Delta^{-1}\Phi'(u_1)K_1'(x) - \Delta^{-1}\Phi'(v_1)K_1'(x) + \Delta^{-1}\Phi'(v_2)K_2'(x) \Big|_{x=ts} = \\ &= \Delta^{-1}\Phi'(u_0)(K_2'(ts) - K_1'(ts)) + \Delta^{-1}\Phi'(v_0)(K_2'(ts) - K_1'(ts)) = \\ &= \Delta^{-1}(K_2'(ts) - K_1'(ts))(\Phi'(u_0) + \Phi'(v_0)) = \\ &= \frac{\Delta^{-1}(\Phi'(u_0) + \Phi'(v_0))}{t(1-t)s(1-s)} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} L_1(ts)\Delta^2 &= -ts\Phi''(u_0)(K_1'(ts))^2 - t(1-s)\Phi''(u_0)(K_2'(ts))^2 - \\ &- (1-t)s\Phi''(v_0)(K_1'(ts))^2 - (1-t)(1-s)\Phi''(v_0)(K_2'(ts))^2 = \\ &= -t\Phi''(u_0)(s(K_1'(ts))^2 + (1-s)(K_2'(ts))^2) - (1-t)\Phi''(v_0)(s(K_1'(ts))^2 + (1-s)(K_2'(ts))^2) = \\ &= -(s(K_1'(ts))^2 + (1-s)(K_2'(ts))^2)(t\Phi''(u_0) + (1-t)\Phi''(v_0)) = -\frac{t\Phi''(u_0) + (1-t)\Phi''(v_0)}{t^2(1-t)^2 s(1-s)} = \\ &= \frac{tu_0\Phi''(u_0) + (1-t)v_0\Phi''(v_0)}{t(1-t)s(1-s)} \end{aligned}$$

Здесь было использовано свойство $\Phi''(x) = -x\Phi'(x)$. Далее получаем

$$\begin{aligned} -L_2(ts)\Delta &= ts\Phi'(u_0)K_1''(ts) + t(1-s)\Phi'(u_0)K_2''(ts) - \\ &- (1-t)s\Phi'(v_0)K_1''(ts) - (1-t)(1-s)\Phi'(v_0)K_2''(ts) = \\ &= t\Phi'(u_0)(sK_1''(ts) + (1-s)K_2''(ts)) - (1-t)\Phi'(v_0)(sK_1''(ts) + (1-s)K_2''(ts)) = \\ &= (sK_1''(ts) + (1-s)K_2''(ts))(t\Phi'(u_0) - (1-t)\Phi'(v_0)) = \frac{(1-2t)(t\Phi'(u_0) - (1-t)\Phi'(v_0))}{t^2(1-t)^2 s(1-s)} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} P''(ts) &= 2L'_0(x) + L_1(x) + L_2(x) = \\ &= \frac{2\Delta^{-1}(\Phi'(u_0) + \Phi'(v_0))}{t(1-t)s(1-s)} + \frac{\Delta^{-2}(tu_0\Phi''(u_0) + (1-t)v_0\Phi''(v_0))}{t(1-t)s(1-s)} - \frac{\Delta^{-1}(1-2t)(t\Phi'(u_0) - (1-t)\Phi'(v_0))}{t^2(1-t)^2 s(1-s)} = \\ &= \frac{\Delta^{-1}(\Phi'(u_0)A_u + \Phi'(v_0)A_v)}{t(1-t)s(1-s)}, \end{aligned}$$

$$A_u = 2 + \Delta^{-1}tu_0 - \frac{(1-2t)t}{t(1-t)} = \Delta^{-1}tu_0 + \frac{1}{1-t} = \Delta^{-2}t \ln(t^{-1}-1) - \frac{t}{2} + \frac{1}{1-t},$$

$$A_v = 2 + \Delta^{-1}(1-t)v_0 + \frac{(1-2t)(1-t)}{t(1-t)} = \Delta^{-1}(1-t)v_0 + \frac{1}{t} = \Delta^{-2}(1-t) \ln(t^{-1}-1) - \frac{1-t}{2} + \frac{1}{t},$$

В простейшем случае $t=0.5$, когда $u_0 = v_0 = -\Delta/2, tu_0 \Delta^{-1} + (1-t)v_0 \Delta^{-1} = (1-t)v_0 \Delta^{-1} + t^{-1} = 3.75 > 0$. В общем случае, обозначая $u_0 = v_0 = v, K_0 = K$, вычисляя

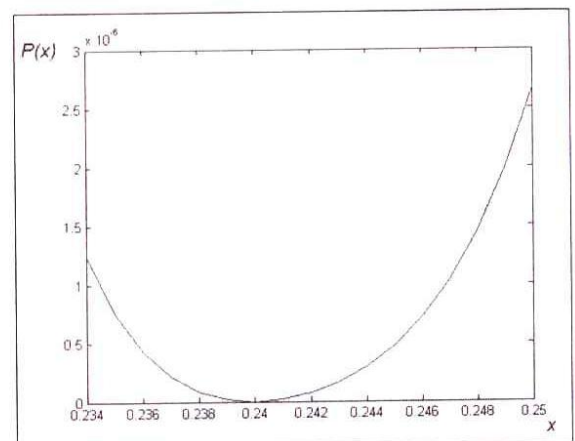
$$u^2 = \left(\frac{K}{\Delta} - \frac{\Delta}{2}\right)^2 = 2C - K, v^2 = \left(\frac{K}{\Delta} + \frac{\Delta}{2}\right)^2 = 2C + K, C = \left(\frac{K^2}{2\Delta^2} + \frac{\Delta^2}{8}\right), \exp(K) = t^{-1} -$$

в числителе выражения для $P''(ts)$, используя $u+v = \Delta$ получаем

$$\begin{aligned} \Phi'(u_0)A_u + \Phi'(v_0)A_v &= \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \exp\left\{-\frac{u^2}{2}\right\} \left(\frac{tu}{\Delta} + \frac{1}{1-t}\right) + \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \exp\left\{-\frac{v^2}{2}\right\} \left(\frac{(1-t)v}{\Delta} + \frac{1}{t}\right) = \\ &\Leftrightarrow \sqrt{2\pi}(\Phi'(u_0)A_u + \Phi'(v_0)A_v) \exp\left\{C + \frac{K}{2}\right\} = e^K \left(\frac{tu}{\Delta} + \frac{1}{1-t}\right) + \frac{(1-t)v}{\Delta} + \frac{1}{t} = \\ &= \left(\frac{1-t}{t}\right) \left(\frac{tu}{\Delta} + \frac{1}{1-t}\right) + \frac{(1-t)v}{\Delta} + \frac{1}{t} = \frac{u}{\Delta} - \frac{tu}{\Delta} + \frac{1}{t(1-t)} - \frac{1}{1-t} + \frac{(1-t)v}{\Delta} + \frac{1}{t} = \\ &= \frac{(1-t)(u+v)}{\Delta} + \frac{1-t+(1-t)}{t(1-t)} = t^{-1} + \frac{2}{t} = \frac{t^2-t+2}{t} = \frac{(t^2-0.5)^2 + 1.75}{t} > 0 \end{aligned}$$

Положительность второй производной указывает, что $x=ts$ является точкой минимума. Пример графика функции $P(x)$ приведен на рис.6.

Рис. 6. График функции $P(x)$ с точкой минимума $x=ts=0.24$ при $t=0.4$ и $s=0.6$.



Литература

1. Бокерия Л.А., Аракелян В.С., Ширинбек О.Ш. Прогнозирование операционного риска в хирургии. *Анналы хирургии*. - 2007. - №5. - С.5–10.
 2. Бондаренко Б.Б., Барт А.Г., Амельченко Е.А. и др. Актуальные аспекты методологии клинико-статистического анализа. *Клиническая и экспериментальная кардиология*. Под ред. Е.В. Шляхто. СПб. Изд-во: ООО «АМЦ». - 2005. - С.138–148.

3. Кендалл М., Стьюарт А. Многомерный статистический анализ и временные ряды. М., Наука, 1976. 736с.
 4. Алексеева Н.П. Комбинаторный анализ двух форм скрытой периодичности категориальных последовательностей. *«Вестник С.-Петербургского университета», Сер.1. Вып.3.*, 2006. - С.55–64.
 5. Афффи А., Эйзен С. Статистический анализ. Подход с использованием ЭВМ. М., Мир, 1982. 488с.
 6. Барт А.Г. Анализ медико-биологических систем. Метод частично обратных функций. Изд. СПбГУ. - 2003. - 280с.

Возможности современных эхокардиографических методик в оптимизации электрофизиологической кардиоресинхронизации

Никифоров В.С. , Лебедев Д.С.** , Свистов А.С.* , Трушкина М.А.***

* Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

** ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», г. Санкт-Петербург

Резюме

В статье рассматриваются возможности современных эхокардиографических методик в оценке внутри- и межжелудочковой диссинхронии у больных хронической сердечной недостаточностью для прогнозирования эффекта ресинхронизации работы сердца и в оптимизации бивентрикулярной электрокардиостимуляции. Описывается применение эходопплерографии, тканевой доплерографии миокарда, трехмерной эхокардиографии.

Ключевые слова: эхокардиография, тканевая доплерография, диссинхрония миокарда, кардиоресинхронизация, бивентрикулярная электрокардиостимуляция.

Лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) является актуальной проблемой современной кардиологии в связи с широкой распространенностью, высоким уровнем смертности и неуклонным ростом числа новых случаев данной патологии [1]. К наиболее перспективным направлениям коррекции ХСН, рефрактерной к медикаментозной терапии относится электрофизиологическая кардиоресинхронизация с помощью бивентрикулярной электрокардиостимуляции [2]. В ряде многоцентровых исследований было показано, что ресинхронизация работы сердца (РРС) достоверно улучшает клиническую симптоматику (уровень доказательности А), уменьшают число госпитализаций (уровень доказательности А) и смертность (уровень доказательности В) больных ХСН, в связи с чем обоснованно относятся к самому высокому (I классу) рекомендаций Европейского общества кардиологов [3].

Эхокардиография (ЭхоКГ) имеет важное значение для отбора пациентов на РРС и оценки гемодинамических показателей [4]. У больных с ХСН с помощью ЭхоКГ можно в динамике исследовать глобальную систолическую (фракция выброса) и диастолическую функцию (скоростные и временные параметры трансмитрального кровотока), гемодинамические показатели (градиенты давления, индекс работы сердца), ремоделирование миокарда (толщину стенок, объемы камер, массу миокарда), структуру и функционирование клапанного аппарата (митральная и трикуспидальная регургитация) [5, 6]. Установлено, что улучшение эхокардиографических данных, в частности обратное ремоделирование, увеличение сократимости

миокарда и времени диастолического наполнения левого желудочка, уменьшение митральной регургитации, наблюдаемое на фоне РРС, полностью обратимо с прекращением бивентрикулярной стимуляции [7, 8].

К показаниям для РРС относятся фракция выброса < 35% и конечный диастолический размер левого желудочка > 55–60 мм [9]. Однако, на сегодняшний день ни один из традиционных эхокардиографических показателей не используется для прогнозирования результатов РРС. Это связано с тем, что примерно у 30% пациентов, отобранных на РРС по указанным критериям, достаточного эффекта может не наблюдаться [10, 11]. В последние годы большое внимание уделяется современным эхокардиографическим методикам, которые позволяют выявить электромеханическую диссинхронию, играющую у таких пациентов важную роль в прогрессировании сердечной недостаточности [10].

Замедление внутрижелудочкового проведения при полной блокаде левой ножки пучка Гиса способствует отсроченному по отношению к межжелудочковой перегородке сокращению свободных стенок левого желудочка, а также несоординированному сокращению правого и левого желудочков [4]. При наиболее неблагоприятном варианте таких нарушений межжелудочковая перегородка сокращается в момент расслабления боковой стенки [9]. Это ведет к снижению эффективности сокращения левого желудочка и уменьшает систолическую функцию [12]. Задержка закрытия аортального и митрального клапанов в свою очередь приводят к укорочению времени диастолического наполнения левого желудочка [10]. Прогрессирование несоответствия по времени сокраще-