

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПЕРСОНАЛЬНОГО РИСКА И КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА ПРИ ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Котельникова Е.В., Гриднев В.И., Довгалецкий П.Я., Беспятов А.Б.

Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии МЗ РФ, Саратов

Резюме

Разработана модель, использующая вероятностные оценки в диагностике коронарного атеросклероза, требующего инвазивных вмешательств, у больных с различной величиной персонального риска. Для многофакторного анализа с использованием нейронных сетей отобрано 19 показателей, включающих данные анамнеза, результаты инструментального обследования, априорную вероятность ИБС и величину персонального риска развития кардиоваскулярных событий. Значимыми клинико-инструментальными показателями явились: результат нагрузочной пробы, типичная стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе, ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка, априорная вероятность ИБС.

Предложена двухэтапная схема диагностики коронарного атеросклероза, пригодная для амбулаторного применения (скрининг и отбор пациентов для инвазивных вмешательств), превосходящая врачебные решения по точности прогноза в 1,5-3 раза.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, персональный риск, коронарный атеросклероз, нейронные сети, прогнозирование.

Современная стратегия высокого риска кардиоваскулярных событий содержит клинические установки, которые ориентируют врачей, прежде всего, на пациентов с высоким риском. Согласно новой концепции кардиоваскулярного здоровья общества [7], внимание постепенно перемещается к пациентам со средним и низким риском. Причин этому несколько: во-первых, изменение образа жизни, медикаментозная и даже хирургическая коррекция факторов риска должны, в первую очередь, проводиться у этой категории больных; во-вторых, инфаркт миокарда развивается чаще при наличии незначительного или умеренного стеноза коронарных артерий [11]. Вместе с тем, не определена клиническая значимость взаимосвязи выраженности факторов риска (ФР) и тяжести коронарного атеросклероза (КА), которые совместно определяют тактику ведения больного ИБС.

В лечении пациентов с ИБС методы коронарной хирургии являются наиболее эффективными [9]. Однако доступность этих методов для большинства больных резко ограничена из-за высокой стоимости и инвазивности. Поэтому врачебные решения должны представлять компромисс между необходимостью вмешательства, риском осложнений при его проведении и стоимостью. Пациенту требуются объективные доказательства коронарного заболевания, которыми врач может воспользоваться в течение консультации, чтобы показать необходимость рекомендованных мероприятий. Необходимы доступные для амбулаторной практики программы диагностики КА, которые используют простые клинико-инструментальные пока-

затели по выделению больных для инвазивных вмешательств.

Целью настоящего исследования была разработка модели, использующей вероятностные оценки в прогнозировании коронарного атеросклероза, требующего инвазивных вмешательств, у больных с различной величиной персонального риска.

Материал и методы

Ретроспективно изучены данные 306 больных (297 мужчин и 9 женщин, средний возраст — $52,1 \pm 8,6$ лет), которым за период 2000 — 2001 гг. в клинике Саратовского НИИ кардиологии была выполнена коронарная ангиография с целью подтверждения диагноза ИБС или решения вопроса об оперативном лечении. Среди обследуемых были 151 пациент с III и IV функциональным классом стенокардии, 94 — с I-II функциональным классом; 35 больных на момент поступления не имели типичных приступов стенокардии, но ранее перенесли документально подтвержденный инфаркт миокарда (ИМ); 26 пациентов поступили с целью исключения ИБС. Сопутствующая артериальная гипертония (АГ) отмечалась у 128 больных.

Пациентам проводилось общеклиническое обследование, включавшее: сбор анамнеза и клинический осмотр, ЭКГ покоя (цифровой электрокардиограф "EC-53R, Hellige"), холтеровское мониторирование ЭКГ ("Zimed-1810, HP"), нагрузочную пробу на велоэргометре ("EC-1200, Hellige"), доплерэхокардиографию ("Image Point HX, HP"), определение липидов крови, коронарную ангиографию по методике M.Judkins ("Polydiagnost-C, Philips").

Таблица 1

Клинико-инструментальные характеристики в группах стратифицированных по персональному риску

Показатель	Персональный риск			Различия в группах
	низкий (n=106)	средний (n=107)	высокий (n=97)	
(1) Возраст, годы	48 7	51 8	56 9	
(2) Мужчины	96%	100%	95%	
(2) Женщины	4%	--	5%	
Клинические показатели:				
Стенокардия I-II ф.кл.	37%	29%	29%	
Стенокардия III-IV ф.кл.	39%	49%	56%	a (**)
Постинфарктный кардиосклероз	13%	11%	9%	
(3) Боли в груди, типичные для стенокардии	54%	55%	68%	a(*)
(4) Боли в груди, не типичные для стенокардии	20%	27%	13%	
(5) Боли в груди, напоминающие стенокардию	26%	18%	18%	
(6) Инфаркт миокарда в анамнезе	47%	56%	53%	
Факторы риска:				
(7) Курение	25%	46%	53%	a(***),c(**)
(8) Сахарный диабет	5%	8%	15%	a(*)
(9) Семейный анамнез ИБС	48%	43%	48%	
(10) Уровень общего холестерина, ммоль	4,8±1,1	4,9±1,3	5,1±1,4	a(**)
(11) Уровень систолического АД, мм рт. ст.	135±20	160±31	188±30	a(***), b(***), c(***)
(12) Признаки ГЛЖ на ЭКГ	7%	22%	42%	a(***), b(**), c(**)
Результаты инструментальных исследований:				
(13) Наличие Q-зубца на ЭКГ	28%	30%	27%	
(14) Положительный результат ВЭП	45%	47%	50%	
(15) ФВЛЖ, %	61 7	60 8	57 8	a(**),b(*)
(16) Нарушение локальной сократимости	30%	37%	40%	
(17) Эпизоды депрессии сегмента ST при холтеровском мониторировании продолжительностью более 1 мин	13%	20%	35%	a(**)
(18) Наличие коронарного поражения по данным КАГ	54%	61%	67%	a(***), b(**)
(19) Априорная вероятность ИБС	57±25%	59±30%	72±25%	

Примечания: достоверность различий между группами: (*) - $p < 0,05$; (**) - $p < 0,01$; (***) - $p < 0,001$; а - между группами НР и ВР; b - между группами СР и ВР; с - между группами НР и СР.

Цифрами () обозначены признаки, использованные в нейросетевой модели в качестве входных переменных.

Значимым коронарным поражением было принято наличие у пациента ангиографически подтвержденного стеноза основного ствола левой коронарной артерии 50 % и более или/и стеноза не менее 70 % диаметра сосуда, хотя бы одной из основных эпикардиальных коронарных артерий [8]. Клинически выраженные стенозы такой величины требуют хирургического лечения ИБС [6].

Всем больным была рассчитана априорная вероятность ИБС с учетом пола, возраста, характера болей в груди [4] и персональный риск развития кардиоваскулярных событий. Персональный риск рассчитывался для 5-летнего периода по следующим показателям: пол, возраст, курение, наличие сахарного диабета, уровень общего холестерина, уровень систолического АД, ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка [3].

В табл. 1 представлены клинико-инструментальные данные пациентов с различной величиной персонального риска: группа низкого риска (НР, менее

10 %), среднего риска (СР, от 10 % до 20 %, включительно) и высокого риска (ВР, более 20 %). Кроме того, сравнивались клинико-инструментальные данные пациентов, разделенных на группы с наличием или отсутствием коронарного атеросклероза (табл. 2).

Для построения нейронных сетей в качестве входных (зависимых) переменных отобрано 19 клинико-инструментальных показателей, изложенных в Рекомендациях по стабильной стенокардии [8]. В качестве выходных переменных использовались показатели “КА” и “персональный риск”. Применялась процедура анализа чувствительности, позволяющая определить оптимальное для прогнозирования сочетание входных переменных нейронной сети.

Итоговая модель — многослойный перцептрон (MLP), содержала 5 входных переменных и одну выходную, 2 слоя нейронов, качество сети — 0,81.

При проведении многофакторного анализа использовался пакет программ STATISTICA Neural Networks for MS Windows (Reliase 4.0 F, 2000).

Таблица 2
Клинико-инструментальные характеристики в группах с наличием и отсутствием коронарного атеросклероза

Показатель	Коронарный атеросклероз	
	есть (n=184)	нет (n=122)
(1) Возраст, годы	52 9	51 8
(2) Мужчины	99%	95%
(2) Женщины	1,7%	5%
Клинические показатели:		
Стенокардия I-II ф.кл.	24%	41% (***)
Стенокардия III-IV ф.кл.	67%	23% (***)
Постинфарктный кардиосклероз	7%	18% (***)
(3) Боли в груди, типичные для стенокардии	74%	35% (***)
(4) Боли в груди, не типичные для стенокардии	12%	34% (**)
(5) Боли в груди, напоминающие стенокардию	15%	30% (**)
(6) Инфаркт миокарда в анамнезе	60%	39% (***)
Факторы риска:		
(7) Курение	42%	39%
(8) Сахарный диабет	9%	10%
(9) Семейный анамнез ИБС	46%	47%
(10) Уровень общего холестерина, ммоль	4,9±1,2	4,9±1,4
(11) Уровень систолического АД, мм рт. ст.	161±34	157±36
(12) Признаки ГЛЖ на ЭКГ	22%	25%
Результаты инструментальных исследований:		
(13) Наличие Q-зубца на ЭКГ	35%	19% (**)
(14) Положительный результат ВЭП	69%	20% (***)
(15) ФВЛЖ, %	59±8	60±7
(16) Нарушение локальной сократимости	74%	26% (**)
(17) Эпизоды депрессии сегмента ST при холтеровском мониторировании продолжительностью более 1 мин.	32%	6,8% (***)
(18) Априорная вероятность ИБС	71±24%	50±29% (**)
(19) Персональный риск развития кардиоваскулярных событий	17±11%	15±10%

Примечания: достоверность различий между группами: (*) - $p < 0,05$; (**) - $p < 0,01$; (***) - $p < 0,001$.

Цифрами () обозначены признаки, использованные в нейросетевой модели в качестве входных переменных.

Эффективность модельного прогнозирования проверялась на контрольной и тестовой выборках, не вошедших в обучающую и составлявших по 25% от общего числа наблюдений. С целью применения полученных моделей в скрининге или отборе больных для проведения инвазивных вмешательств, мы изменяли чувствительность и специфичность, модифицируя пороги принятия решений нейронной сетью [1].

Вероятностные оценки прогнозирования представлены в виде отношения правдоподобия положительных и отрицательных результатов и предназначены для использования врачами при принятии решений в конкретных диагностических ситуациях [2].

Проводилось сравнение модельного прогнозирования и врачебных решений по прогнозу КА на выборке из 106 пациентов, отобранных случайным образом из числа вошедших в исследование. Анкетировалось 13 врачей клиники и поликлиники института.

Для оценки достоверности различий непрерывных величин использовались двусторонний t - и F -критерии; для сравнения дискретных переменных, — критерий χ^2 Пирсона. Частоты дискретных переменных указаны в процентах. Средние величины показаны в виде $M \pm \sigma$.

Результаты исследования

При анализе коронарных поражений в изучаемых группах с различной величиной персонального риска не выявлено достоверной разницы в наличии КА у пациентов (табл. 1). Кроме того, группы не различались и по количеству пораженных сосудов, — так, однососудистые поражения наблюдались в группе ВР у 40%, СР — у 55% и НР — 53%, а поражение двух и более сосудов отмечалось у 60%, 45% и 47% пациентов, соответственно. По клинической тяжести различались больные только групп ВР и НР: в группе ВР преобладали пациенты высокого функционального класса стенокардии ($p < 0,01$), с наличием эпизодов ишемии при холтеровском мониторировании ЭКГ ($p < 0,01$). Число пациентов с сопутствующей АГ различалось во всех группах риска: при сравнении НР и ВР ($p < 0,001$), СР и ВР ($p < 0,001$), НР и СР ($p < 0,05$). Была сопоставима доля пациентов с типичной стенокардией и больных ИМ в анамнезе. Достоверно различались пациенты всех групп риска по отдельным ФР (курение, наличие сахарного диабета, уровень общего холестерина, уровень систолического АД, ЭКГ-признаки ГЛЖ), а также априорной вероятности ИБС.

Для прогнозирования КА у пациентов с учетом персонального риска применялась нейронная сеть, содержащая 19 входных переменных, в том числе и показатель КА (табл. 2). Тем самым оценивалось, как учитывается наличие коронарного атеросклероза в формировании персонального риска. Величина “персональный риск” использовалась как выходная переменная. В ходе процедуры анализа чувствительности нейросетевой модели было установлено, что ранг переменной “КА” не был значимым, и коронарный атеросклероз был исключен из числа входных переменных.

Пациенты групп с наличием и отсутствием КА

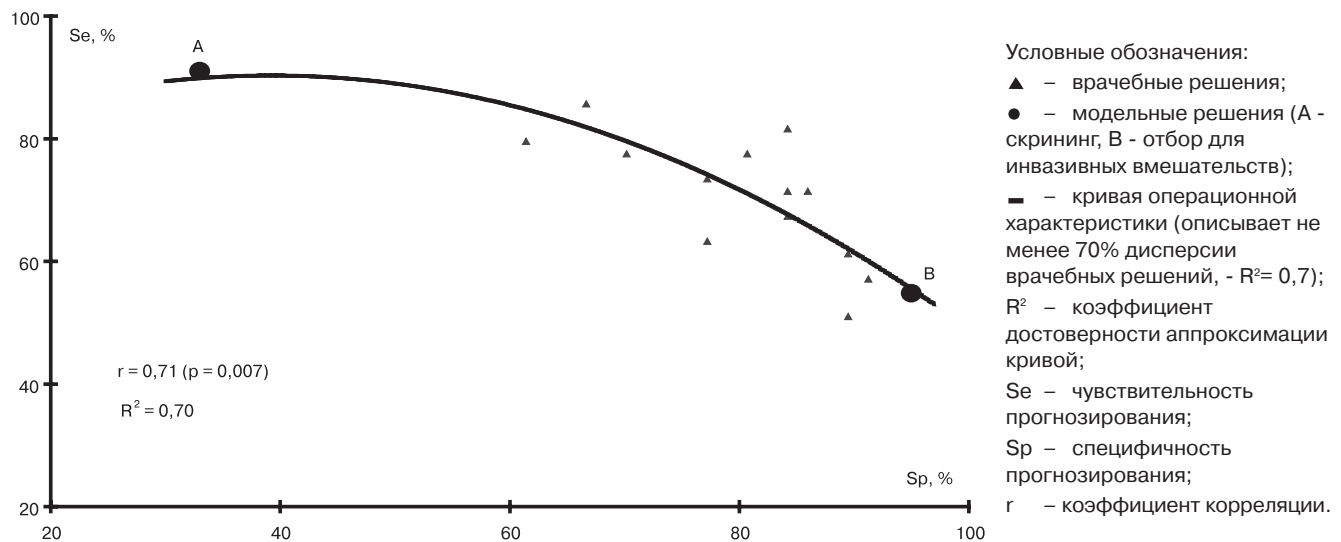


Рис. 1. Операционные характеристики модельного и врачебного прогнозирования коронарного атеросклероза.

различались по клинической тяжести (табл. 2). В группе с наличием КА преобладали пациенты со стенокардией III-IV функционального класса, перенесенным Q-инфарктом миокарда, чаще регистрировались эпизоды ишемии миокарда при холтеровском мониторинговании и нагрузочной пробе, ниже была фракция выброса (ФВ) и состояние локальной сократительной функции сердца. В группе КА чаще наблюдались типичные боли в груди ($p < 0,001$), положительный результат ВЭП ($p < 0,001$), наличие ИМ в анамнезе ($p < 0,001$), была выше априорная вероятность ИБС ($p < 0,001$). Сопутствующая АГ отмечалась у пациентов обеих групп с одинаковой частотой. Не выявлено различий в группах по отдельным факторам риска.

Пациенты с наличием и отсутствием КА принадлежали к одной группе среднего риска развития кардиоваскулярных событий (персональный риск составил $17 \pm 11\%$ и $15 \pm 10\%$, соответственно).

Итоговый вариант нейросетевой модели прогнозирования КА содержал 5 клинико-инструментальных показателей: результат нагрузочной пробы, типичная стенокардия, ИМ в анамнезе, ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), априорная вероятность ИБС. Выбор этих показателей обусловлен рангами их значимости для нейронной сети в классификации коронарного атеросклероза, т.к. ранги других показателей монотонно убывают и не влияют на качество прогноза.

Предусмотрено использование прогностической модели в два этапа: скрининг и последующий отбор для инвазивных вмешательств. Модель для скрининга наделена высокой чувствительностью — 95% и специфичностью — 55%, а модель отбора больных ИБС для инвазивных вмешательств — высокой специфичностью — 91% и чувствительностью — 33%.

Сравнительное анкетирование врачей с целью выявления КА показало, что чувствительность врачебных решений составила $80 \pm 9\%$, специфичность — $71 \pm 10\%$ (в анкете использованы те же пять признаков, что и в нейросетевой модели), (рис. 1).

Обсуждение

При сопоставлении клинических данных по группам персонального риска выявленные различия относились, в основном, к клинической тяжести и факторам риска ИБС. Ангиографические характеристики в группах пациентов с высоким, средним и низким риском были статистически близки. Мы полагаем, что использование величины персонального риска будет более оправдано при клиническом наблюдении и профилактике ИБС, чем в задачах прогнозирования КА.

Клинико-инструментальные показатели с высокой достоверностью отличные в группах пациентов с наличием КА и без него: типичная стенокардия, ИМ в анамнезе, априорная вероятность ИБС, результаты ВЭП практически полностью совпали с входными переменными, выбранными нейросетевой моделью, кроме ЭКГ-признаков ГЛЖ. Отсутствие различия в частоте ГЛЖ в группах с наличием КА и без него может объясняться сходной частотой сопутствующей АГ в группах. Вместе с тем, показана роль гипертрофии левого желудочка, как независимого предиктора риска поражения коронарных сосудов [10].

Показатели, не вошедшие в нейросетевую модель, — нарушение локальной сократимости левого желудочка, эпизоды ишемии миокарда при суточном мониторинговании ЭКГ, — являются лишь инструментальным подтверждением выделенных пяти модельных признаков.

Особенностью проведенного исследования было применение двухэтапной диагностической схемы: для скрининга применена нейросетевая модель с высокой чувствительностью; для второго этапа (отбор для инвазивных вмешательств) — модель с высокой специфичностью. Тем самым достигалась высокая итоговая эффективность — произведение чувствительности и специфичности прогноза было наибольшим.

При скрининге выявление больных в популяции более важно, но получается избыток ложноположительных результатов. Модель имеет отношение правдоподобия отрицательного результата при скрининге, равное 0,1 (т.е. из 11 пациентов без КА по данным модельного прогнозирования только у 1 человека возможен ложноотрицательный результат). Пациенты с положительным результатом скрининговой модели прогнозирования КА выделяются в группу с высокой вероятностью ИБС и среди них на втором этапе осуществляется отбор для проведения инвазивных исследований. Отношение правдоподобия положительного результата второй модели составляет 3,7 (т.е., из 5 больных с КА по данным модели у одного пациента возможен ложноположительный результат).

Клинические данные пациентов в группе с КА (табл. 2), по результатам нейросетевого прогнозирования, показывают, что модель позволяет выделять пациентов, которым действительно необходимы инвазивные вмешательства. Правильность такого отбора согласуется с данными рандомизированных клинических исследований, где коронарное шунтирование выполнялось среди 97% мужчин, у 80% ФВ составила более 50%, 60% больных ранее перенесли ИМ, у 83% были поражены 2-3 коронарные артерии [11].

При анализе врачебных решений, по данным анкетирования, отношение правдоподобия положительного результата сравнимо со скрининговой моделью, но отношение правдоподобия отрицательного результата больше модельного. Тем самым, прогнозируя отсутствие КА при скрининге, врачи ошибаются в 2,8 раза чаще, чем модель. При врачебном прогнозировании наличия КА ложноположительные результаты встречаются почти в 1,5 раза чаще модельного прогнозирования для отбора больных. Чувствительность и специфичность врачебных решений в среднем высоки, но, тем не менее, мало пригодны для скрининга, где требуется максимальная чувствительность. На рис. 1 показано, что операционные характеристики врачебных решений находятся в диапазоне специфичности 60 — 80%, но только 3 врача по специфичности приблизились к характеристике нейросетевой модели отбора. Практически никто из врачей не смог дос-

тичь чувствительности решений, близкой к модели скрининга.

Следует отметить, что предложенные модели, пользуясь результатами своего обучения, дают возможность прогнозировать КА при отсутствии какого-либо вида диагностического исследования. Кроме того, пополнение новыми наблюдениями банка данных позволяет совершенствовать нейросетевую модель, используя ее способность к самообучению, и увеличивать точность прогноза [5].

Задачи распознавания заболеваний, как правило, многофакторны, и здесь нейросетевая модель используется как эксперт. При этом она сочетает в себе способность компьютера к быстрой обработке данных и способность клинициста к обобщению и распознаванию.

Данные о прогнозе существенно сказываются на тактике ведения больных, — внедрение разработанной двухэтапной (скрининг и отбор для инвазивных вмешательств) схемы прогнозирования КА позволяет повысить объективность врачебных решений [12].

Разработанная нами нейросетевая модель прогнозирования КА применяется ныне в поликлинике как серверное приложение корпоративной информационной системы Саратовского НИИ кардиологии при отборе больных для инвазивных вмешательств.

Выводы

1. Наиболее значимыми клинико-инструментальными показателями в нейросетевом прогнозировании коронарного атеросклероза являются: результат ВЭП, типичная стенокардия, ИМ в анамнезе, ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка и априорная вероятность развития ИБС.

2. Стратификация пациентов по персональному риску более оправдана при клиническом наблюдении и профилактике ИБС, чем в задачах прогнозирования коронарного атеросклероза.

3. Применение двухэтапной схемы (скрининг и последующий отбор пациентов для инвазивных вмешательств) позволяет достичь более высокой итоговой эффективности прогнозирования коронарного атеросклероза, при которой чувствительность и специфичность прогноза составляют не менее 90%. Использование вероятностных оценок упрощает задачу диагностики КА в амбулаторной практике.

4. Разработанные нейросетевые модели прогнозирования КА в скрининге и отборе больных для инвазивных вмешательств обладают точностью прогнозирования, в 1,5-3 раза превосходящей врачебные заключения.

Литература

1. Власов В.В. Эпидемиология в современной России// Международный жур. мед. практики, 2001; 2:27-31.
2. Власов В.В. Эффективность диагностических исследований// Медицина, 1988.
3. Доказательная медицина. Ежегодный справочник. Выпуск 1/ Пер. с англ., Медиа Сфера, 2002.
4. Кардиология в таблицах и схемах. Под редакцией М.Фрида и С.Грайнс// Пер. с англ. Практика, 1996.
5. Нейронные сети. STATISTICA Neural Networks//Пер. с англ., М 2000.
6. ACC/AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft. Surgery: Executive Summary and Recommendations. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1991 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery)// Circulation, 1999; 100:1464-1480.
7. American Heart Association Guide for improving cardiovascular health at the community level// Circulation, 2003; 107:645-651.
8. Gibbons et al, ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines of the management of patients with chronic stable angina// JACC Vol. 33, №7, June 1999: 2092-2197.
9. Jusuf S., Peduzzi P. et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival overview of 10-yers results from randomized trials by the coronary artery bypass graft surgery trialists collaboration// Lancet, 1994; 344:563-570.
10. Hardjai K.J. Potencial new cardiovascular risk factors left ventricular hypertrofi, homocysteine, lipoprotein (a), triglycerides, oxidative stress and fibrinogen//Ann. Intern. Med., 1999; 131: 376-386.
11. Ridker P.M. Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks//Ann. Intern. Med., 1999; 130:933-937.
12. Signorini D.F., Adreus P.J., Jones P.A. et al. Predicting survival using simple clinical variables a case study in traumatic brain injuri// J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1999; 66:20-25.

Abstract

Probability estimation model for diagnostic of coronary atherosclerosis that needs invasive treatment, had been created for patients with various levels of individual risk. For multifactorial analysis with use of neural networks, 19 parameters were selected, including anamnestic data, instrumental examination results, pre-test CHD probability, and individual level of cardiovascular risk. Significant clinico-instrumental predictors were: stress test results, typical angina, myocardial infarction in anamnesis, ECG signs of left ventricular hypertrophy, pre-test CHD probability.

A two-level scheme for coronary atherosclerosis diagnostic was developed. This scheme could be used in out-patient settings (screening, selection of candidates for invasive intervention). Its prognostic accuracy is 1.5-3 times higher than that of traditional clinical decision making procedure.

Keywords: coronary heart disease, individual risk, coronary atherosclerosis, neural networks, prognosis.

Поступила 9/09-2003