

Хамитова А. Ф.¹, Лакман И. А.², Ахметвалеев Р. Р.², Тулбаев Э. Л.^{1,3},
Гареева Д. Ф.¹, Загидуллин Ш. З.¹, Загидуллин Н. Ш.^{1,3}

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

² ФГБОУ ВО «Уфимский государственный авиационный технический университет», Уфа, Россия

³ ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №21», Уфа, Россия

МНОГОФАКТОРНАЯ ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ НА ОСНОВЕ СОВРЕМЕННЫХ БИОМАРКЕРОВ

<i>Цель</i>	Изучить у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) прогностическую роль современных сывороточных биомаркеров посредством построения многофакторной модели прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в отдаленном периоде после ИМ. Острый коронарный синдром и его осложнения – одна из основных причин смертности и инвалидизации в Российской Федерации. Появление современных биомаркеров, таких как концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), стимулирующий фактор роста (ST2) и пентраксин-3 (Pentraxin, Ptx-3), предоставляет больше возможностей в диагностике заболевания и в расчете риска развития ССО.
<i>Материал и методы</i>	У 180 пациентов с ИМ (средний возраст 61,4±1,7 года) в момент поступления в стационар определяли концентрацию биомаркеров и через 1 год – частные и комбинированные конечные точки исследования (ИМ, острые нарушения мозгового кровообращения, госпитализация по поводу ССЗ и смерть от ССЗ), и была создана прогностическая модель развития событий.
<i>Результаты</i>	Создана математическая модель по расчету развития комбинированной точки, в которой биомаркеры NT-proBNP, Ptx-3 и, в меньшей степени ST2, продемонстрировали прогностическую значимость в диагностике ССО с чувствительностью 78,79% и специфичностью 86,67% (площадь под кривой AUC 0,73).
<i>Заключение</i>	У больных после перенесенного ИМ в отдаленном периоде биомаркеры NT-proBNP, ST2 и Ptx-3 улучшают прогнозирование ССО.
<i>Ключевые слова</i>	Острый коронарный синдром; биомаркеры; модель оценки риска; сердечно-сосудистые осложнения
<i>Для цитирования</i>	Khamitova A. F., Lakman I. A., Akhmetvaleev R. R., Tulbaev E. L., Gareeva D. F., Zagidullin Sh. Z. et al. Multifactor Predictive Model in Patients With Myocardial Infarction Based on Modern Biomarkers. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(3):14–20. [Russian: Хамитова А.Ф., Лакман И.А., Ахметвалеев Р.Р., Тулбаев Э.Л., Гареева Д.Ф., Загидуллин Ш.З. и др. Многофакторная прогностическая модель у пациентов с инфарктом миокарда в отдаленном периоде на основе современных биомаркеров. <i>Кардиология</i> . 2020;60(3):14–20.]
<i>Автор для переписки</i>	Загидуллин Науфаль Шамилович. E-mail: znaufal@mail.ru

Ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирают около 12 млн человек, и большинство смертей связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС). Дестабилизация ИБС приводит к развитию острого коронарного синдрома (ОКС) и инфаркта миокарда (ИМ). При ОКС основная задача состоит в своевременной оценке риска и определении выбора правильной тактики ведения пациента с предупреждением возможных тяжелых осложнений. В связи с этим возникает необходимость разработки модели, позволяющей оценить риск развития таких осложнений, как повторный ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), госпитализации в связи с ухудшением течения ИБС и смерть от ССЗ. Использование в модели кардиоспецифических биомаркеров способствует улучшению стратификации риска и определения прогноза исхода. Их концентрация кор-

релирует с тяжестью события, отражает динамику заболевания и эффективность проводимой терапии. Наряду с классическими биомаркерами, такими как фракция МВ креатинфосфокиназы (КФК-МВ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), и прочно вошедшим в клиническую практику тропонином, появляются новые биомаркеры, такие как концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), стимулирующий фактор роста (ST2) и пентраксин-3 (Pentraxin, Ptx-3).

ST2 является членом семейства рецепторов интерлейкина-1. Повышенная концентрация циркулирующего в крови ST2 указывает на высокий риск развития неблагоприятных исходов (НИ), госпитализации и даже смерти не только для пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), но и для пациентов с ССЗ и в популяции в целом [1]. Ptx-3 относится к суперсемейству

пентраксинов. Есть данные, что повышенная секреция Ptx-3 характерна для пациентов с ИБС, в том числе связана с ОКС, а высокие плазменные уровни Ptx-3 служат предикторами НИ у пациентов с ХСН [2]. Повышение уровня Ptx-3 в периферической крови ассоциировано с наличием диастолической дисфункции как у пациентов без признаков ХСН, так и при ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [3].

NT-proBNP является пептидным гормоном, секретирующимся в ответ на перегрузку давлением или объемом. Определение уровня NT-proBNP служит надежным скрининговым тестом для диагностики ХСН, стратификации риска ее развития и прогноза. Кроме того, по динамике концентрации NT-proBNP можно судить об эффективности проводимой терапии и подбирать дозу лекарственных препаратов. NT-proBNP также является прогностическим фактором, указывающим на риск смерти, рецидива ИМ не только у пациентов с ИМ, но также у пациентов с нестабильной стенокардией, у которых имелись признаки некроза кардиомиоцитов, определяемые по повышению уровня тропонина I. По результатам многочисленных исследований, повышение уровня NT-proBNP служит независимым прогностическим фактором смерти при ХСН [4, 5].

Цель исследования: изучить у пациентов с ИМ прогностическую роль современных сывороточных биомаркеров посредством построения многофакторной модели прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в отдаленном периоде после ИМ.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе отделений кардиологии и интенсивной терапии ГБУЗ РБ «ГКБ №21» г. Уфы. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской Декларации и одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России и ГБУЗ РБ «ГКБ №21» г. Уфы (от 9.12.2016 г.). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Критерии включения: возраст старше 18 лет; диагноз ОКС при поступлении на основании таких признаков, как наличие болевого синдрома ангинозного характера за грудиной продолжительностью 20 мин и более; подъем сегмента ST на 0,1 мВт в двух смежных отведениях и более или появление полной блокады левой ножки пучка Гиса на электрокардиограмме (ЭКГ); уровень тропонина T более 0,1 нг/мл; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: более 3 дней с момента развития ОКС, врожденные и приобретенные пороки сердца,

нарушения проводимости сердца (синдром слабости синусного узла, атриовентрикулярная блокада II и III степеней), хроническая болезнь почек 2а и более степени тяжести, тромбоэмболия легочной артерии, хроническая обструктивная болезнь легких и другие заболевания органов дыхания средней и тяжелой степени тяжести, острые инфекционные заболевания и обострение хронических заболеваний на момент включения в исследование, злокачественные новообразования в анамнезе, беременность, ранний послеродовой период, период лактации.

Было скринировано 210 пациентов, из которых на основании указанных критериев в исследование были включены 180 пациентов, госпитализированных с предварительным диагнозом ОКС, средний возраст которых составил $61,4 \pm 1,7$ года.

В последующем пациентам верифицировали диагноз ИМ в соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов от 2013 г.: выявление повышения (>99-го перцентиля нормального референсного значения) и закономерной динамики уровня тропонина в сочетании с наличием клинических симптомов ишемии миокарда; вновь возникший подъем сегмента ST на 0,1 мВт в двух смежных отведениях и более или впервые зарегистрированная блокада левой ножки пучка Гиса на ЭКГ; появление зубца Q на ЭКГ; признаки новых участков нежизнеспособного миокарда или новых нарушений локальной сократимости по данным визуализирующих методик; наличие тромбоза коронарной артерии по данным коронарографии (КГ) [6].

В момент поступления пациентов в стационар брали образцы крови, которые в последующем центрифугировали и замораживали. Концентрацию биомаркеров NT-proBNP, ST2 и Ptx-3 определяли иммуноферментным методом с помощью тест-систем «Critical diagnostics», «Biomedica» и «Hycult biotech» соответственно.

У всех пациентов за время пребывания в стационаре были определены кардиоспецифические маркеры (тропонин I, КФК-МВ), проведен биохимический анализ крови с определением липидного состава в соответствии со стандартным алгоритмом обследования пациента. Из инструментальных методов обследования применяли многократную запись ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ при наличии показаний, рентгенографию органов грудной клетки, КГ.

Анализ ЭКГ осуществляли как на догоспитальном, так и в госпитальном периоде. ЭхоКГ проводили на 4–5-й день госпитализации, оценивали систолическую и диастолическую функцию миокарда, размеры камер сердца и толщину их стенок, наличие зон нарушения сократимости, состояние клапанного аппарата, систолическое давление в легочной артерии. ФВ ЛЖ оценивали по методу

дисков Симпсона. КГ проводили как с диагностической целью, так и с целью проведения экстренного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Через 12 мес были проанализированы первичные конечные точки – развитие ИМ, инсульта, смертей и госпитализаций от сердечно-сосудистых причин. Кроме того, комбинированной конечной точкой была сумма следующих событий: ИМ + инсульт + смерть + госпитализация по поводу ССЗ. Определение конечных точек проводилось посредством отслеживания через программу ПроМед, в которой были доступны данные о смерти, инсультах, ИМ и госпитализациях по сердечно-сосудистым причинам, а также при визитах пациентов в стационар и по результатам выписок из стационаров и учета свидетельств о смерти.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакетов программ Excel, Statistica, а также в среде статистического моделирования R-Studio.

Проверка на нормальность распределения всех признаков проводилась с помощью теста Шапиро–Уилка, в котором нулевая гипотеза о соответствии фактора нормальному закону распределения отклоняется при уровне значимости $p < 0,05$.

Представление данных в исследовании выполнено в зависимости от вида распределения переменных: в случае подчинения признака нормальному распределению – в виде среднего значения \pm стандартное отклонение ($m \pm \sigma$), в случае отсутствия подчинения признака нормальному распределению – в виде медианы Me и межквартильного интервала [Q_1 , Q_3].

Основой для построения моделей служили различные современные алгоритмы интеллектуального анализа данных: модели бинарной регрессии (модели семейства GLM), нейросетевое моделирование Deep Learning с двуслойным перцептроном, алгоритм машинного обучения – градиентный бустинг и алгоритм Random Forest. Все перечисленные алгоритмы широко используются в медицине для построения моделей – шкал риска. Так, применение моделей семейства GLM в медицине достаточно традиционно. Общие принципы функционирования и результаты работы классификаторов GLM для задач прогнозирования в самых различных областях медицины на примере 20 наборов данных представлены в работе L. Song и соавт. [7]. Решение задачи прогнозирования выживаемости пациентов, госпитализированных с ИМ, на основе алгоритма Random Forest продемонстрировано в работе U. B. Mogensen и соавт. [8].

Все алгоритмы прогнозирования реализовывались в среде статистического моделирования R-Studio. Для кроссвалидации моделей и получения достоверных результатов прогнозирования ССО использовали методы

деления данных на обучающую и тестовую выборки в отношении 70:30. Для оценки прогностического значения показателей определяли площади под ROC-кривой (AUC), полученной для всех применяемых алгоритмов на тестовых выборках. Выбор оптимальной модели, позволяющей наилучшим образом прогнозировать развитие ССО, осуществляли исходя из максимума значений площади под ROC-кривой (AUC), а также показателей специфичности (Sp) и чувствительности (Sen) при критерии отсечения по вероятности (0,5). Отбор статистически значимых факторов влияния на исход проводили при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Среди исследуемых пациентов преобладали мужчины ($n=136$), возраст пациентов составил $61,4 \pm 1,7$ года. В табл. 1 приведены данные по распределению пациентов по возрасту (подчиняется нормальному распределению при $p=0,29$) и полу. Как видно, основной контингент исследования составили пациенты старшей возрастной группы. При этом число мужчин значительно превосходило число женщин (почти в 3 раза), однако с увеличением возраста их соотношение снижалось.

Из сопутствующих заболеваний были наиболее распространены артериальная гипертензия – у 167 (92%), ИМ – у 42 (23%), сахарный диабет (СД) – у 31 (17%) пациента (табл. 2). Из факторов риска (ФР) следует выделить курение – у 28 (16%), частоту сердечных сокращений более 100 уд/мин – у 32 (17,7%), гиперхолестеринемию – у 73 (40,5%) пациентов. У большинства пациентов определялась сохраненная ФВ ЛЖ – 53,5 [49; 59] %. ЧКВ было проведено у 132 (73,3%) пациентов, у 30 (16,6%) – ЧКВ и тромболитическая терапия (ТЛТ), только ТЛТ – у 18 (10%). По данным КГ, одностороннее поражение обнаружено у 114 (86,4%), многостороннее – у 18 (13,6%).

При поступлении пациентов в стационар была взята кровь на биохимический и иммуноферментный анализы. В табл. 3 представлены некоторые результаты лабораторных исследований, согласно которым при поступлении в стационар у пациентов определялись значительные нарушения липидного состава крови.

В табл. 4 представлены медианы и межквартильные интервалы значений специфических биомаркеров. Нормальные значения уровня NT-proBNP в диапазоне от 0–200 пг/мл, повышение более 200 пг/мл характерно для ХСН. Для ST2 диапазон нормальных значений у мужчин составляет 8,5–49,3 нг/мл, у женщин – 7,1–33,5 нг/мл. Для Ptx-3 в настоящее время нормативные показатели не разработаны. Уровни NT-proBNP, ST2 и Ptx-3 в сыворотке крови оценивались в момент поступления пациентов в стационар.

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов по полу и возрасту

Пол	Возраст, годы					Всего
	моложе 30	31–40	41–50	51–60	старше 60	
Мужской	1	5	20	47	63	136
Женский	–	–	2	6	36	44

Таблица 2. Характеристика пациентов в группе наблюдения (n=180)

Показатель	Значение
ИМ в анамнезе, n (%)	42 (23,3)
ОНМК в анамнезе, n (%)	6 (3,3)
Курение, n (%)	28 (16)
Сахарный диабет, n (%)	31 (17)
Артериальная гипертензия, n (%)	167 (92)
ЧСС >100 уд/мин, n (%)	32 (17,7)
Гиперхолестеринемия, n (%)	73 (40,5)
ФВ ЛЖ %, Ме, [Q ₁ ; Q ₃]	53,5 [49; 59]
ТЛТ на догоспитальном этапе, %	18 (10)
ТЛТ на догоспитальном этапе и ЧКВ, %	30 (16,6)
ЧКВ, %	132 (73,3)
Пораженные артерии по данным КГ, n (%):	
• ПМЖА	51 (38,6)
• ОА	12 (9,1)
• ПКА	48 (36,4)
• ЛКА	1 (0,8)
• Краевая ветвь	2 (1,5)
• Многососудистое поражение	18 (13,6)

ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ЧСС – частота сердечных сокращений; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ТЛТ – тромболитическая терапия; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КГ – коронарография; ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ЛКА – левая коронарная артерия.

На всем протяжении наблюдения в стационаре проводилась стандартная терапия в соответствии с современными рекомендациями по лечению и ведению пациентов с ОКС: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы (при наличии противопоказаний – ивабрадин), ацетилсалициловая кислота, тиенопиридины (клопидогрел/тикагрелор), статины. Медикаментозная терапия, проводимая в стационаре, представлена в табл. 5.

Через 1 год (384,3±21,2 дня) после ИМ был проведен анализ клинических исходов: 22 пациента умерли, повторный ИМ развился у 32 пациентов, ОНМК – у 5 и было зарегистрировано 52 госпитализации в связи с ССЗ.

В результате применения алгоритмов интеллектуального анализа данных для прогнозирования ССО с учетом различных факторов влияния, таких как обобщенная модель бинарной регрессии (GLM), нейросетевое моделирование Deep Learning с двуслойным перцептронном и функцией активации ReLu (DLN), алгоритм машинного обучения – градиентный бустинг (GBM) и алгоритм Random Forest (DRF), были определены следующие

Таблица 3. Лабораторные показатели при поступлении пациентов в стационар

Показатель	Значения Ме [Q ₁ ; Q ₃]
ХС, ммоль/л	5,2 [4,5; 6,02]
ХС ЛНП, ммоль/л	3,2 [2,65; 3,93]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,5]
Триглицериды, ммоль/л	1,5 [1,1; 2]
Креатинин, мкмоль/л	90 [76; 106]
АсАТ, ммоль/л	61 [34; 114]
КФК-МВ, ммоль/л	74 [40; 142]
Тропонин I, нг/мл	202 [10; 1613]

ХС – холестерин; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ЛВП – липопротеины высокой плотности; АсАТ – аспаратами-нотрансфераза; КФК-МВ – фракция МВ креатинфосфокиназы.

Таблица 4. Концентрация биомаркеров и контрольные значения

Показатель	Норма	Значение
NT-proBNP, пг/мл	0–200	519 [54; 2130]
ST2, нг/мл	Мужчины: 8,5–49,3 Женщины: 7,1–33,5	43,8 [24,8; 52,5]
Ptx-3, нг/мл	Отсутствует	132 [111; 164]
Тропонин I, нг/мл	До 0,1	202 [10; 1613]

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [Q₁; Q₃].

показатели качества моделей (табл. 6) в отношении комбинированной точки (ИМ + ОНМК + госпитализация по поводу ССЗ и смерть от ССЗ): площадь под ROC-кривой (AUC), максимальная точность в долевом отношении, средняя квадратичная ошибка отклонения предсказанных значений от фактических (MSE), а также показателей специфичности (Sp) и чувствительности (Sen). При определении эффективной модели бинарной регрессии наименьшие значения информационных критериев Акайке и Шварца имела пробит-регрессия, основанная на нормальном распределении, которая была отобрана для дальнейшего моделирования риска. В качестве предикторов риска для всех моделей использовался полный набор признаков, указанных в табл. 2, 3 и 4, значимость влияния признаков на риск развития ССО рассчитывался согласно критерию Вальда (для модели GLM) и согласно алгоритму определения важности признаков (для моделей GBM, DLN, DRF).

Интерпретацию моделирования на основе пробит-регрессии проводили с помощью маргинальных эффектов, позволяющих оценить влияние исследованных факторов

Таблица 5. Медикаментозная терапия пациентов в стационаре

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Ингибиторы АПФ/БРА	170	94,4
Бета-адреноблокаторы	168	93,3
Ивабрадин	14	7,8
Статины	169	93,8
АСК	170	94,4
Тиенопиридины	169	93,8
Блокаторы кальциевых каналов	8	4,4
Диуретики	58	32,2
НПОАК	8	4,4

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; АСК – ацетилсалициловая кислота; НПОАК – новые пероральные антикоагулянты.

и провести их ранжирование по степени влияния на конечные точки. При выполнении математического моделирования методом бинарной регрессии было выявлено влияние биомаркеров на ССО: при повышенном значении ST2 увеличивалась вероятность развития инсульта на 1,4%; высокие значения NT-проBNP увеличивали риск смертельного исхода на 1,52% ($p < 0,01$), Ptx-3 – на 1,18% ($p < 0,05$). В отношении комбинированной точки (инсульт + ИМ + госпитализация + смерть) модель бинарной регрессии позволила выделить следующие статистически значимые ($p < 0,05$) предикторы высокого риска развития ССО с учетом в соответствии с определенными маргинальными эффектами (%):

1. Низкое диастолическое артериальное давление (АД) при поступлении в стационар (2,2%);
2. Желудочковая тахикардия при поступлении и при нахождении в стационаре, выявленная посредством мониторинга ЭКГ (2,03%);
3. Уровень NT-проBNP выше нормы (1,52%);
4. Значение АсАТ > 40 ммоль/л (1,47%);
5. Значение ST2 выше нормы (1,4%);
6. Возраст пациента старше 65 лет (1,35%);
7. Наличие СД 2-го типа (1,34%);
8. ИМ с подъемом сегмента ST (1,3%);
9. Высокий уровень Ptx-3 (1,18%).

По результатам сравнительного анализа моделей прогнозирования ССО для пациентов с ОКС в качестве классификатора предлагается использовать обобщенную модель бинарной регрессии (GLM). Риск развития комбинированной конечной точки ССЗ можно описать следующей формулой:

$$P(C_i) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \times$$

$$\int_0^{\infty} 0,027x_1 + 0,76x_2 + 1,25x_3 + 0,008x_4 + 0,003x_5 + 0,001x_6 + 0,04x_7 + 0,003x_8 + 0,01x_9 - 2,437 e^{-z^2/2} dz,$$

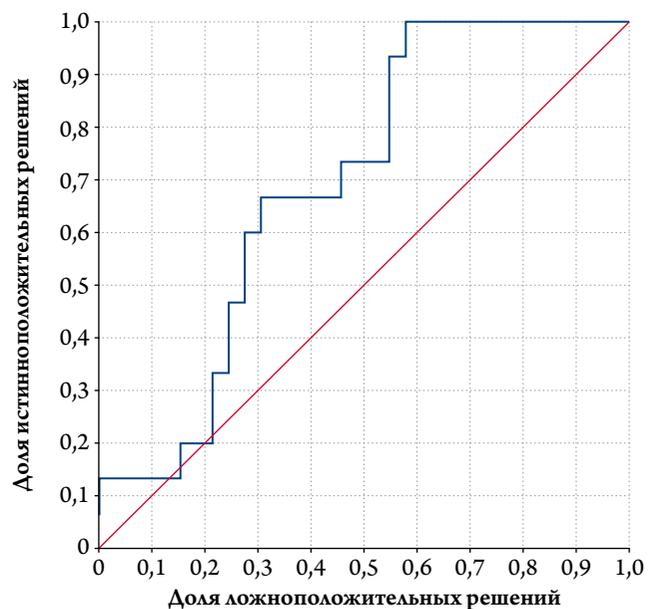
где: $P(C_i)$ – риск развития событий; x_1 – значение NT-проBNP, x_2 – наличие желудочковой тахикардии, x_3 – диасто-

Таблица 6. Сравнительные показатели качества классификации моделей

Модель	GLM	GBM	DRF	DLN
AUC	0,7313	0,6949	0,6676	0,6282
Максимальная точность	0,75	0,7292	0,7083	0,7292
MSE	0,1886	0,2267	0,2006	0,2429
Sp	0,7879	0,7273	0,8667	0,7879
Sen	0,8667	0,7333	0,697	0,6

GLM – обобщенная модель пробит-регрессии; GBM – модель на основе градиентного бустинга; DLN – нейросетевое моделирование Deep Learning с двуслойным перцептроном и функцией активации ReLu; DRF – алгоритм Random Forest; AUC – значения площади под ROC-кривой.

Рисунок 1. ROC-кривая, построенная для модели пробит-регрессии по всем сердечно-сосудистым точкам



лическое АД, x_4 – уровень АсАТ, x_5 – возраст пациента, x_6 – наличие подъема сегмента ST, x_7 – уровень ST2, x_8 – наличие СД, x_9 – уровень Ptx-3.

ROC-кривая, построенная для данной модели логистической регрессии, с площадью под кривой $AUC = 0,73$ представлена на рис. 1. При построении модели ROC-анализ показал чувствительность 78,79%, специфичность 86,67% и точность 75%.

Обсуждение

В проведенном исследовании были проанализированы прогностическое значение комбинации патофизиологически разных биомаркеров: NTпроBNP (маркера миокардиального стресса), ST2 (маркера фиброза миокарда и ремоделирования) и Ptx-3 (маркера воспаления) у пациентов с ИМ при поступлении в стационар для создания прогностической модели развития ССО.

Применение в мультимаркерном анализе 2 биомаркеров или более из различных патогенетических клас-

сов позволяет получить дополнительную прогностическую информацию и представляется рациональной и надежной современной стратегией стратификации риска у пациентов с ССЗ, требующих наиболее пристального внимания [9]. Большинство мультимаркерных подходов включает добавление новых перспективных биомаркеров к хорошо изученным ФР [10–12]. В. Ку и соавт. (2012) подтвердили значение ST2 как достоверного маркера риска при ХСН и улучшение прогностической оценки клинической шкалы риска в комбинации с NT-proBNP. В многоцентровом исследовании, в котором принял участие 1141 амбулаторный пациент с ХСН, риск НИ при концентрациях $ST2 \geq 36,3$ нг/мл был выше, чем при $ST2 < 22,3$ нг/мл (скорректированное отношение рисков – ОР составило 1,9 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,3 до 2,9; $p=0,002$) [13]. В работе А. Bayes-Genis и соавт. (2015), в которую были включены 1015 пациентов с ХСН преимущественно ишемической этиологии и со сниженной ФВ ЛЖ, ST2 продемонстрировал долгосрочную стратификацию риска у пациентов с ХСН при различных концентрациях в сыворотке крови биомаркеров других патогенетических классов. Так, ОР смерти, основанное на концентрациях растворимого ST2, составило 1,22 (при 95% ДИ от 1,08 до 1,37; $p=0,001$) в верхнем терциле NT-proBNP и 2,02 (при 95% ДИ от 1,61 до 2,52; $p=0,001$) в нижнем терциле NT-proBNP [14]. Ptx-3 является перспективным биомаркером, эффективность которого была показана в ряде исследований у пациентов с ИБС и ИМ, в том числе с сохраненной ФВ ЛЖ [3].

В нашем исследовании приняли участие 180 пациентов, перенесшие ИМ с выполнением ЧКВ и ТЛТ, с преимущественно сохраненной ФВ ЛЖ. Данные отдаленного анализа конечных точек через 1 год были проанализированы с помощью нескольких математических статисти-

ческих инструментов для создания оптимальной предикторной модели, и наиболее точной оказалась обобщенная модель логистической регрессии (GLM). Данная модель описывала развитие комбинированной конечной точки (ИМ + инсульт + госпитализация по поводу ССЗ и смерть от ССЗ) с чувствительностью 78,79% и специфичностью 86,67% ($AUC=0,73$). При этом площадь под кривой (AUC) оказалась больше, чем для каждого из биомаркеров в отдельности, что подтверждает эффективность использования мультимаркерной шкалы в анализе отдаленных конечных точек [15–17].

Кроме того, каждый из маркеров был проанализирован с точки зрения влияния на конечные точки ССЗ, и на полученных результатах создана математическая модель прогнозирования НИ. Регрессионный анализ продемонстрировал, что высокий уровень ST2 увеличивает риск развития инсульта на 1,4%, а вероятность развития ИМ снижалась на 1,3% (в обоих случаях $p<0,05$). В то же время высокие уровни NT-proBNP и Ptx-3 ($p<0,05$) увеличивали риск смертельного исхода через 1 год. Помимо данных факторов, ФР развития ССО были низкое диастолическое АД, желудочковая тахикардия при поступлении в стационар, высокие уровни АсАТ и другие параметры, имеющие подтверждение в источниках литературы [18].

Таким образом, у пациентов, перенесших ИМ, повышенные концентрации сывороточных NT-proBNP и Ptx-3, и в меньшей степени ST2, в сочетании с традиционными ФР улучшали стратификацию риска развития ССО по данным годовичного периода наблюдения. Создана математическая модель, определяющая риск развития ССО с высокой чувствительностью и специфичностью.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 20.01.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Januzzi JL, Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL, et al. Measurement of the Interleukin Family Member ST2 in Patients With Acute Dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(7):607–13. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.05.014
- Suzuki S, Takeishi Y, Niizeki T, Koyama Y, Kitahara T, Sasaki T et al. Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *American Heart Journal*. 2008;155(1):75–81. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.08.013
- Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, Sugamura K, Konishi M, Ohba K et al. Pentraxin 3 Is a New Inflammatory Marker Correlated With Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Normal Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(7):861–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.10.018
- Bugrimova M.A., Savina N.M., Vanieva O.S., Sidorenko B.A. Brain natriuretic peptide as marker and factor of prognosis in chronic heart failure. *Kardiologija*. 2006;46(1):51–7. [Russian: Бугримова М.А., Савина Н.М., Ваниева О.С., Сидоренко Б.А. Мозговой натрийуретический пептид как маркер и фактор прогноза при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2006;46(1):51–7]
- Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G. et al. SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision) Approved at the SEHF Congress on December 7, 2012, at the SEHF Board of Directors meeting on March 31, 2013, and at the RSC Congress on September 25, 2013. *Russian Heart Failure Journal*. 2013;14(7):379–472. [Russian: Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013;14(7):379–472.]
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;2(100 suppl. 1):1–16. [Russian: Авторский коллектив при участии ESC/ACCF/АНА/WHF. Рабочая

- группа для формулировки Универсального определения инфаркта миокарда. Третье универсальное определение инфаркта миокарда. Российский кардиологический журнал. 2013;2(100 прил. 1):1-16. Доступно на: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/Rek_infarct_2013.pdf
7. Song L, Langfelder P, Horvath S. Random generalized linear model: a highly accurate and interpretable ensemble predictor. *BMC Bioinformatics*. 2013;14(1):5. DOI: 10.1186/1471-2105-14-5
 8. Mogensen UB, Ishwaran H, Gerds TA. Evaluating Random Forests for Survival Analysis Using Prediction Error Curves. *Journal of Statistical Software*. 2012;50(11):1–23. DOI: 10.18637/jss.v050.i11
 9. Kischkel FC, Lawrence DA, Chuntharapai A, Schow P, Kim KJ, Ashkenazi A. Apo2L/TRAIL-Dependent Recruitment of Endogenous FADD and Caspase-8 to Death Receptors 4 and 5. *Immunity*. 2000;12(6):611–20. DOI: 10.1016/S1074-7613(00)80212-5
 10. Osmancik P, Teringova E, Tousek P, Paulu P, Widimsky P. Prognostic Value of TNF-Related Apoptosis Inducing Ligand (TRAIL) in Acute Coronary Syndrome Patients. *PLoS ONE*. 2013;8(2):e53860. DOI: 10.1371/journal.pone.0053860
 11. Khafizov R.R., Zagidullin B.I., Zagidullin N.Sh., Travnikova E.O., Zagidullin Sh.Z. Perspectives application of new biomarkers in the diagnosis of acute coronary syndrome. *Practical Medicine*. 2012;5(60):89–92. [Russian: Хафизов Р.Р., Загидуллин Б.И., Загидуллин Н.Ш., Травникова Е.О., Загидуллин Ш.З. Перспективы применения новых биомаркеров в диагностике острого коронарного синдрома. *Практическая медицина*. 2012;5(60):89-92]
 12. Mukherjee R, Mingoia JT, Bruce JA, Austin JS, Stroud RE, Escobar GP et al. Selective spatiotemporal induction of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 transcription after myocardial infarction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2006;291(5):H2216–28. DOI: 10.1152/ajp-heart.01343.2005
 13. Ky B, French B, Levy WC, Sweitzer NK, Fang JC, Wu AHB et al. Multiple Biomarkers for Risk Prediction in Chronic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2012;5(2):183–90. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.965020
 14. Bayes-Genis A, Januzzi JL, Gaggin HK, de Antonio M, Motiwala SR, Zamora E et al. ST2 Pathogenetic Profile in Ambulatory Heart Failure Patients. *Journal of Cardiac Failure*. 2015;21(4):355–61. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.10.014
 15. Yu J, Oh PC, Kim M, Moon J, Park YM, Lee K et al. Improved early risk stratification of patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention using a combination of serum soluble ST2 and NT-proBNP. *PLoS ONE*. 2017;12(8):e0182829. DOI: 10.1371/journal.pone.0182829
 16. O'Donoghue ML, Morrow DA, Cannon CP, Jarolim P, Desai NR, Sherwood MW et al. Multimarker Risk Stratification in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(5):e002586. DOI: 10.1161/JAHA.115.002586
 17. Khamitova A.F., Dozhdev S.S., Zagidullin Sh.Z., Ionin V.A., Gareeva D.F., Zagidullin N.Sh. Serum biomarkers in heart failure and cardiovascular mortality prediction. *Arterial Hypertension*. 2018;24(1):101–7. [Russian: Хамитова А.Ф., Дождев С.С., Загидуллин Ш.З., Ионин В.А., Гареева Д.Ф., Загидуллин Н.Ш. Значение сывороточных биомаркеров в прогнозировании развития сердечной недостаточности. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(1):101-7]. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-1-101-107
 18. Bobrovskaya E.E., Burova N.N., Kon V.E. Predictors of complications and of unfavorable outcomes in myocardial infarction. *Arterial Hypertension*. 2009;15(5):539–42. [Russian: Бобровская Е.Е., Бурова Н.Н., Кон В.Е. Предикторы осложненного течения и неблагоприятного прогноза у больных с инфарктом миокарда. *Артериальная гипертензия*. 2009;15(5):539-42]. DOI: 10.18705/1607-419X-2009-15-5-539-542