

С.Б. Пономарев

Прогноз при инфаркте миокарда

УДК 616. 005

С.Б.Пономарев Прогноз при инфаркте миокарда.- Монография.- М., ФКУ НИИ ФСИН России.-2016.-130 с.

Рецензенты : профессор кафедры госпитальной терапии Ижевской государственной медицинской академии, д.м.н., профессор И.В.Логачева;
заведующий кафедрой «Информационные системы » Ижевского государственного технического университета, д.ф.-м.н., профессор М.М.Горохов

В монографии обобщен опыт работы автора в области медицинского прогнозирования, описано современное состояние проблемы, представлены некоторые существующие методы прогноза при инфаркте миокарда, даны рекомендации по ведению больных с острой коронарной патологией в зависимости от установленного прогноза.

© ФКУ НИИ ФСИН России, 2016

© С.Б.Пономарев, 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Введение	4
Глава 1. Современные проблемы медицинского прогнозирования	8
Глава 2. Вопросы прогнозирования при инфаркте миокарда	20
Глава 3. Методика разработки прогноза при инфаркте миокарда	46
Глава 4. Прогноз при инфаркте миокарда, основанный на обработке результатов нагрузочных проб	66
Глава 5. Опыт разработки прогноза при инфаркте миокарда с использованием данных об уровне перекисного окисления липидов	98
Глава 6. Разработка метода прогнозирования аритмического синдрома при инфаркте миокарда	106
Заключение	111
Список литературы	113

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АЛТ - Аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаратаминотрансфераза
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВЭМ – велоэргометрия
ГП – гравиметрическая проба
ГПИ – гравиметрический прогностический индекс
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДП – двойное произведение
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИРС – инотропный резерв сердца
КДО – конечно-диастолический объем
КДР – конечно-диастолический размер
КСО – конечно-систолический объем
КСР- конечно-систолический размер
КФК – креатинфосфокиназа
ЛЖ - левый желудочек
ЛКА- левая коронарная артерия
МА- мерцательная аритмия
ММЛЖ- масса миокарда левого желудочка
МСЭ – медико-социальная экспертиза
ПИ- прогностический индекс
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПР – произведение резервов
РВЭМ- ранняя велоэргометрия
САД – систолическое артериальное давление
СД –сахарный диабет
СН – сердечная недостаточность
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СЭхоКГ – стресс-эхокардиография
УИ ударный индекс
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ХРС – хронотропный резерв сердца
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭВМ- электронно-вычислительная машина
ЭКГ - электрокардиограмма

ВВЕДЕНИЕ

Общеизвестно, что в настоящее время среди общей структуры заболеваемости инфаркт миокарда (ИМ) лидирует в качестве одной из основных причин смертности и инвалидизации. В связи с этим представляется важным наделить практического врача современными научными методиками прогнозирования, «предзнания» неблагоприятных исходов данного заболевания. Последнее подкрепляется тем, что большинством авторов признается, что, несмотря на колоссальную многолетнюю работу, проделываемую в указанном направлении, одним из наиболее сложных и трудно поддающихся практическому решению аспектов проблемы инфаркта миокарда до сих пор остаются практические вопросы качественного определения его возможного исхода (позволяющего не только адекватно оценивать тяжесть состояния больного ИМ, но и осуществлять оптимизированную проспективную коррекцию лечения ИМ и уже в его раннем периоде своевременно назначать тот или иной комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий).

Определение индивидуального прогноза при ИМ приобретает особую актуальность в наше время, когда широкое внедрение в практику аортокоронарного шунтирования и транслюминальной коронарной ангиопластики, а также новых методов консервативной терапии позволяют качественно оптимизировать прогноз заболевания. Таким образом, прогнозирование при ИМ может помочь практическому врачу объективизировать диагноз, индивидуализировать лечение, дать основания в определении сроков временной нетрудоспособности и выработке тактики терапевтического воздействия а также оптимизировать селекцию больных для проведения коронароангиографии.

Существенной проблемой прогноза при ИМ является и то, что комплекс традиционно применяемых при ИМ (и заслуженно популярных в «исторический» период их разработки и использования) ПИ [241,264], в

настоящее время в определенной мере утратил свою актуальность, ибо в силу закономерных процессов нозоморфоза инфаркта, значительных достижений в его лечении в последние десятилетия наблюдается тенденция к оптимизации реального жизненного прогноза при ИМ, не всегда отражаемая традиционно используемыми методами прогнозирования. Нарастание диссоциации между «коэффициентом полезного действия» существующих способов прогнозирования и объективной динамикой патоморфоза ИМ обусловлены внедрением в широкую клиническую практику таких методов лечения как тромболитической терапии, использования спектра новых лекарственных средств (бета-блокаторов, вазодилататоров, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, реперфузионной терапии и др.) а также стремительным развитием кардиохирургии. Указанное послужило причиной ускоренного «старения» существующих методик прогноза при ИМ [36].

Кроме того, применяемые при ИМ ПИ ориентированы полностью или почти исключительно на *prognosis quoad vitam* и лишь частично на *prognosis quoad laborem*. Можно добавить также, что в некоторых традиционно используемых ПИ не учитываются данные ряда высокоинформативных методов диагностики, позволяющих оценивать функциональные способности инфарктированного миокарда, начиная с самых ранних стадий болезни.

В установлении прогноза при ИМ практический врач должен мысленно «охватить» и «переработать» большой объем клинической информации, оценить и дать правильное толкование различным физикальным, лабораторным, инструментальным и иным, связанным с конкретным случаем ИМ, признакам. И тут немалую роль играют личный опыт лечебной работы, профессионализм и интуиция интерниста, что, к сожалению (в силу неизбежной субъективности восприятия конкретной клинической ситуации разными врачами обладающими, как правило, неодинаковым опытом работы), подчас влечет за собой нежелательное снижение уровня объективности в оценке статуса больного и определении возможного исхода ИМ.

Из приведенного вытекает важность унификации методики оценки тяжести ИМ и прогнозирования его отдаленных исходов, что веско аргументирует необходимость проведения научно обоснованной структуризации относящейся к ИМ информации, количественном определении меры влияния каждого анализируемого фактора с последующим сведением всей суммы отягощающих признаков к некому интегральному, имеющему конкретное численное выражение, показателю.

Вместе с тем, кибернетическое моделирование процессов врачебного мышления, естественно, не способно заменить вдумчивого анализа опытным клиницистом, наделенным врачебной интуицией (приобретенной, как правило, годами упорного подвижнического труда у постели больного, в лабораториях и библиотеках) всего круга данных о больном ИМ, но может, тем не менее, оказаться добрым подспорьем в оценке того или иного случая ИМ.

Таким образом, научное формализованное прогнозирование при ИМ, ни коим образом не носит характера догмы или «абсолютного», «высшего» знания. Статистически обоснованная методика научного прогноза при ИМ выполняет роль удобного и универсального инструмента, с помощью которого врач, вооруженный современной вычислительной техникой, может оперативно получить комплексную, «голографическую» оценку состояния больного ИМ и определить его прогноз.

В связи со стремительным прогрессом в области информатики и компьютерной техники а также значительными достижениями в прикладной математике, в последнее время появились и растут численно сообщения, посвященные применению методов математического моделирования и прогнозирования при инфаркте миокарда.

При этом использование математического моделирования в медицине позволяет перейти от аналитического изучения отдельных процессов к синтетическому познанию целостных систем и законов их функционирования. Являясь составной частью общего процесса математизации медицины [36, 104], математическое моделирование являет собой более высокий теоретический

уровень по сравнению, например, со статистической обработкой эмпирического материала. Именно через процессы математического моделирования совершается проникновение в медицину методов смежных наук, на интеграции которых, собственно, и развивается медицинское прогнозирование.

Известно, что относительно новая дисциплина – медицинская прогностика (и, особенно, ее раздел, определяемый нами как клиническая прогностика, к которому, собственно, и относится прогнозирование при ИМ) быстро движется вперед и ежегодно обогащается новыми данными. В этой связи небезосновательным представляется то, что врач должен постоянно совершенствовать свои знания в области правильного определения прогноза при ИМ, как одного из самых грозных и прогностически отягощенных заболеваний. Однако специалисту, желающему быть «на уровне» достижений современной медицинской науки, подчас бывает трудно полностью охватить и освоить весь имеющийся поток информации. Ознакомление с нужными сведениями по журнальным статьям, сборникам и методическим разработкам – дело далеко не легкое, требующее времени и усердия, а для большинства врачей (особенно - сельских, работающих вдали от крупных научных центров), почти невозможное.

Предлагаемое читателю издание призвано, как представляется, в какой-то степени облегчить эту задачу. Автор надеется, что его монография окажется полезной практическому врачу.

Особую благодарность и уважение хочу выразить моим добрым товарищам и постоянным соавторам, без помощи которых не могла бы состояться данная книга: профессорам, докторам наук И.В.Логачевой, Б.Л.Мультановскому, кандидатам наук А.Ш.Камалетдинову, Ю.М.Липовецкому (Израиль), В.Г.Суфиянову, Н.Г.Баранцевой а также - моим дорогим учителям, покойному профессору Л.А. Лещинскому и И.Г.Русаку.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ

Рассматривая применение технологий математического моделирования в разработке прогноза при инфаркте миокарда как относительно малоизученную и достаточно трудоемкую, задачу, представляется уместным рассказать о теоретических предпосылках, плане построения прогностических систем и основных этапах описываемых в монографии исследований.

По определению В.Х.Василенко [30] "Медицинский прогноз – это предвидение возникновения, характера развития и исхода заболевания, основанное на закономерностях патологических процессов, диагностики больного и возможностей лечебного воздействия". Традиционно выделяют несколько форм медицинского прогноза, основной из которых является (наряду с прогнозом здоровых лиц, эпидемиологическим, социально-психиатрическим прогнозом и др.) прогноз болезни, который определяется как научно обоснованное предположение о дальнейшем течении и исходе болезни и обуславливается двумя основными факторами: сущностью заболевания и успехами терапии на современном этапе.

И.Г. Ступелис [121] отмечает, что прогнозирование исхода тех или иных патологических процессов содержит два принципиально важных положения:

1. Действие всякой системы прогноза не абсолютно и соответствует определенному уровню развития медицины. Из этого следует, что: прогноз может меняться с совершенствованием диагностики и лечения (изменение прогноза во времени), и быть неодинаковым в учреждениях с различным качеством оборудования и квалификацией персонала (изменение прогноза "в пространстве").

2. Выраженный количественно индекс прогноза может приближенно характеризовать тяжесть болезни конкретного больного, а также и целых контингентов больных, которая при одинаковом диагнозе может заметно варьировать.

Известно, что одним из фундаментальных, свойств медицинского прогноза является то, что знание о нем может вызвать у врача или пациента целенаправленную деятельность, которая ведет к изменениям в структуре объекта (феномен «обратной связи» или т.н. «эффект Эдипа» (Эдип - герой трагедии Софокла, пытавшийся решительными действиями изменить предсказанную оракулом судьбу). Суть «эффекта Эдипа» заключается в том, что как только прогноз становится известным, заинтересованными лицами (лечащий врач, сам больной) предпринимаются осознанные действия, направленные на минимизацию отрицательного результата, что, в конечном счете, меняет вектор рассматриваемой системы и не дает реализоваться негативному прогнозу [142].

Таким образом, в результате описанного эффекта вступает в силу информационная обратная связь прогноза болезни и исходных условий самого прогнозируемого процесса. Это обратное воздействие приобретает при медицинском прогнозировании характер кибернетической системы [102, 205], где каждый шаг (или цикл) обратной связи модифицирует объект и, следовательно, изменяет прогноз. Другими словами, прогноз, выполненный после очередного цикла обратной связи, отличается от ранее имевшегося прогноза. Именно такое, пошаговое, дискретное развитие характеризует динамику системы "объект-субъект" при медицинском прогнозировании.

В связи с этим встает проблема соотношения прогноза и планирования лечебных мероприятий. Врачу и больному важно не чисто познавательное предвосхищение событий. Необходимо предусмотреть, наметить и разработать наиболее эффективные пути воздействия на объект прогноза. Другими словами, медицинский прогноз при инфаркте миокарда является предиктором плана действий, который можно охарактеризовать как фиксацию системы целей и средств, предусматривающих осознанное изменение свойств объекта прогноза (цель при этом суть идеальное состояние организма, которое необходимо достигнуть) [30, 102].

Из данного свойства медицинского прогноза (описанный выше «эффект Эдипа») следует, что прогноз в медицине должен учитывать не только варианты развития системы (как правило таких вариантов четыре: определение верхней и нижней экстрем (крайних возможных исходов), "простая" интерполяция и интерполяция с учетом прогнозного фона) [22]. Прогноз обязан предусматривать пути управления системой т.к. " ... прогноз должен быть ориентирован ... на содействие оптимизации принимаемых решений" [23].

Таким образом, создание моделей, предусматривающих активное влияние на прогнозируемое явление, является весьма актуальной задачей. Выработка рекомендаций по лечению, реабилитации и ведению больного также должна обязательно вытекать из процедуры прогнозирования [36,37]. Медицинский прогноз требует смещения акцента на разработку нормативных (оптимизационных) прогнозов, не просто экстраполирующих в будущее динамику рассматриваемых систем, закономерности развития которых в настоящем и прошлом известны, а указующих пути минимизации негативного результата путем рационализации терапевтических мероприятий.

То есть для снижения отрицательных тенденций при реализации неизбежного при медицинском прогнозировании "эффекта Эдипа", разработка прогнозных методик должна осуществляться по принципам целенаправленной селекции и использования при структурировании прогностической системы параметров, поддающихся управлению.

Кроме того, в клиническом прогнозировании немаловажную роль играют этические «моменты», личностные отношения «врач-пациент» [75]. Деонтологически выверенный подход к больному, тонкий психологизм общения являются необходимой и важной компонентой в процессе медицинского прогнозирования. Из названия книги можно сделать вывод о том, что речь идет о чисто механическом подсчете шансов больного ИМ на тот или иной (положительный или негативный) исход заболевания. Не умаляя роли «математической» составляющей медицинского прогноза при ИМ, хочется, тем не менее, подчеркнуть важность «человеческого», «личностного»,

психотерапевтического фактора. При этом процесс доведения результатов прогноза до больного состоит из нескольких этапов.

На первом этапе врач должен продумать правильные пути подачи информации больному или его родственникам, возможную реакцию больного на прогноз, способы коррекции возможных негативных последствий такой реакции. Вторым этапом является само сообщение больному его прогноза. При этом врач должен уметь пользоваться известными деонтологическими приемами (словесная асептика [75], личностный контакт). Следующим этапом, как было сказано, является реакция больного на полученные сведения. Она зависит от целого круга причин, основными из которых являются [30]:

1. качество, содержание и достоверность прогноза,
2. профессионализм и опыт врача, сообщающего прогноз,
3. личностные особенности и эмоциональный настрой больного.

На заключительном этапе врач должен суметь минимизировать негативные стороны описанного выше эффекта Эдипа (если таковые имеются) и закрепить позитивные изменения ситуации.

Суммируя изложенное, можно сделать вывод, что принципиально возможны прогнозы трех типов: с положительной, нулевой и отрицательной обратной связью. В качестве положительной обратной связи, как было сказано, следует рассматривать вытекающий из прогноза комплекс мероприятий, направленных на оптимизацию ситуации: "саморазрушение" отрицательного прогноза и "самореализацию" положительного. В качестве нулевой обратной связи принимается вариант, когда прогноз не вызывает никаких принципиальных изменений ситуации. Отрицательной обратной связью следует считать такое состояние, когда реакция субъекта отягощает прогноз.

Теперь несколько слов о характере современного медицинского прогноза. Ее основной отличительной характеристикой [142] является то, что медицинский прогноз в современных условиях носит сложный комплексно-системный характер. Как справедливо признает большинство авторов, сингулярные, линейные, причинно-следственные и экстраполяционные связи

постепенно вытесняются конструированием сложных математических моделей, так как современный уровень прогноза предполагает всестороннее исследование рассматриваемой системы. Это обусловлено тем, что организм человека имеет чрезвычайно сложную организацию, а чем сложнее система и чем многочисленнее влияние составляющих ее факторов (а также - факторов внешней среды), тем труднее прямолинейное предвидение. Таким образом, обязательным условием медицинского прогноза является знание закономерностей и взаимосвязей рассматриваемых процессов. Если не иметь представления о правилах, определяющих ход прогнозируемого явления, то создание качественного прогноза вообще невозможно [18]. Исследователю (а это касается особенно медицины, как относительно слабо "математизированной" науки) довольно часто приходится иметь дело не с выясненными закономерностями, а с гипотезами об этих закономерностях. Именно поэтому прогноз в медицине особенно труден, так как замена знания закона гипотезой снижает точность прогноза [37, 102]. Выдвижение же номологических гипотез в прогностических системах сопряжено с глубоким изучением вопроса на обширном фактическом материале и предполагает глубокое знание взаимосвязей рассматриваемой системы. Поэтому при медицинском прогнозировании необходимо глубокое теоретическое осмысление рассматриваемых проблем. Без тщательного проникновения в происходящие процессы и без использования опытных данных медицинское прогнозирование обречено на неудачу.

Следующим требованием к разработке медицинского прогноза, связанным с описанным выше, является точное понимание условий, при которых развиваются рассматриваемые процессы, а также всего круга внешних факторов, оказывающих на них действие (т.е. всех обстоятельств, влияний и релевантных факторов, способных воздействовать на прогноз). Выявление и учет указанных величин в медицине (как науке, имеющей дело с мультифакторными системами) особенно труден. Поэтому в начальных фазах разработки медицинского прогноза приходится иметь дело с необозримым

количеством разнонаправленных, взаимозависимых и трудно поддающихся учету и формализации векторов [36]. Во многих случаях взаимосвязи не могут быть заранее предугаданы и выявляются по ходу построения прогностической модели.

Все это каждый раз требует нового осмысления и пересмотра теоретической концепции развития рассматриваемого объекта. Описанная проблема имеет большое значение в методическом плане, так как ошибочные оценки условий анализируемых процессов оказывают негативное воздействие на разработку модели прогнозируемого явления.

В.Х.Василенко справедливо замечает [30], что прогноз в медицине необычайно сложен и часто недостоверен (в отличии, например, от физики или механики, где рассматриваются наиболее простые причинно-следственные связи и прогноз отличается, вследствие этого, высокой точностью). В биологических же объектах (а медицина имеет дело со сложным биологическим объектом – человеческим организмом) имеются слишком сложные сочетания взаимодействующих закономерностей и влияние разнонаправленных факторов (физических, химических, биологических), что обуславливает такую отличительную черту медицинского прогноза, как недостаточная, по сравнению с другими областями науки, информативность (приемлемой в медицинских прогностических системах считается точность, равная 80-85% [111]).

Следующей отличительной особенностью медицинского прогноза является его относительную недолговечность и полиморфность. Быстрое «старение» методик прогноза связано как с патоморфозом заболевания, так и с совершенствованием систем его лечения [142]. "Конкретное медицинское содержание прогноза неизбежно устаревает из-за появления новых методов диагностики и лечения, эволюции медицинских представлений и т.п." [36].

Характерной чертой современного медицинского прогноза является также его индивидуализация, "приближение" к конкретному случаю болезни. Разработка и применение методик, позволяющих определять эвентуальность

[22] различных прогнозируемых исходов применительно к конкретному больному обусловлена в первую очередь прикладным характером медицинского прогнозирования. Прогноз в медицине большей частью касается конкретного случая болезни у конкретного человека. "Массовые" прогнозы, затрагивающие процессы развития мультифакторной систем характерны в большей мере для общественных наук (например - социологии), в которых имеются свои особенности построения прогноза (в частности допустима "теоретическая" проверка, или верификация прогноза на "массиве обучения", нет острой проблемы "эффекта Эдипа", связанной с деонтологическими аспектами и др.). В медицинском же прогнозировании обязательна верификация разработанных способов прогноза на независимых информационных массивах, повышающая "запас прочности" прогностических систем [30]; вместе с тем, следует отметить, что при изучении медицинской научной литературы нередко приходится сталкиваться с фактами проверки эффективности прогностических методик на обучающих массивах. Такое, не совсем корректное, выполнение эксперимента, допустимое в естественных науках, совершенно неприемлемо в медицине, где необходимость тщательного и скрупулезного контроля, выполненного "lege artis", обусловлена особенностями медицины, имеющей дело с жизнью и здоровьем человека. Кроме того, при использовании (а также при проверке эффективности) методики прогноза применительно к конкретному случаю, она (методика) должна обязательно быть разработана на данных групп обучения, сходных по своим характеристикам с субъектом исследования.

Из сказанного вытекает необходимость обязательного привлечения к медицинскому прогнозированию средств высокоэффективного математического и кибернетического обеспечения, переводящего методики прогноза на качественно более высокий уровень. Как пишет И.В. Бестужев-Лада, "...наилучшей, наиболее эффективной формой...", как и во всех случаях прогнозирования ...была бы система математических уравнений, позволяющая оценивать изменения множества параметров с помощью ЭВМ" [23]. Известно,

что математическое моделирование (то есть описание с помощью математических средств медицинских объектов или процессов),- это особый способ научного исследования, с помощью которого медицина может использовать богатый естественно-научный потенциал, накопленный другими, более развитыми науками (в частности - в экспериментально-технической и методологической областях).

В этой связи встает проблема, связанная с трудностью нахождения точек соприкосновения медицины и математики, обусловленная недостаточной теоретической и практической изученностью состояния вопросов структуризации и унификации содержательного языка медицины. При этом существуют два аспекта проблемы формализации медицинских данных: "словарный" (отсутствие четких определений медицинских терминов) и "проблемный" (отсутствие единого взгляда на "внутреннюю картину" патологического процесса) [36]. Таким образом, с помощью существующих на сегодняшний день математических методов формализации осуществлять обработку информации в медицине (области знания, нетрадиционной для применения математики) достаточно сложно.

Отметим также вопросы прогнозирования, связанные со структуризацией медицинской информации. Исследователи подходят к решению данной проблемы по-разному. В частности, теоретически разрабатываются вопросы разработки понятий цели, задачи и структурной единицы прогноза. Конкретные методы, позволяющие оптимально осуществить структуризацию медицинской информации заключаются в создании многоцелевых специализированных опросников, информационных карт, построении адекватного языка описания, построения экспертных систем, создания методики "диагностических игр" и т.д.

Следующей проблемой математического моделирования медицинского прогноза является относительно быстрое снижение его точности "в пространстве" и "во времени" [102]. Первое заключается в том, что при переносе разработанных прогнозных моделей в другие условия точность

прогноза заметно снижается. Это явление замечено даже при переносе модели прогноза в пределах одного города: прогностическая модель, дающая прекрасные результаты в одном лечебном учреждении совершенно не эффективна в другом. Трансформация прогноза "во времени" заключается в том, что в силу нозоморфоза болезни и совершенствования систем его лечения, прогностические индексы, бывшие точными на момент их разработки, резко снижают эффективность уже спустя в среднем 3-4 года. В связи с этим остро встают вопросы унификации содержательного медицинского языка, совершенствование методов формализации и структуризации медицинской информации (для стабилизации прогноза "в пространстве") и создании самосовершенствующихся и самокорректирующихся информационных систем (для стабилизации прогноза "во времени"). К трудностям статистического анализа медицинских данных относится специфика медицинского материала, которая делает непригодными для его обработки многие математические методы, успешно применяемые в точных науках.

Другой сложностью обработки материала является обилие информации, которую врачи рассматривают как существенную при формировании системы прогноза [36,37]. Последнее, как правило, приводит к тому, что селекция наиболее информативных переменных по общепринятым критериям и традиционный статистический анализ связи между ними становится малопродуктивным. Кроме того, информативность одного и того же признака в различных условиях может иметь неодинаковую величину, что также снижает точность математического моделирования. Как пишут И.М. Гельфанд и соавторы «информационная карта больного содержащая ответы на сотни вопросов - обычное явление при работе с клиницистами»; между тем, сам врач организует информацию о больном с помощью небольшого числа целостных характеристик» [36].

Указанные трудности и особенности математического моделирования при разработке прогностических систем при ИМ были нами учтены и, исходя из

сказанного, была разработана система (или алгоритм) построения прогностических систем в медицинских исследованиях (рис 1.1.)



Рис. 1.1. Общий алгоритм построения прогностической модели.

При этом разработанной и примененной в работе концептуально-методологической базой предусматривалось :

1. Использование достижений информатики и положений высшей математики.
2. Индивидуализированный подход к субъекту исследования.
3. Деонтологическая ориентация при разработке прогноза.
4. Обязательная качественная верификация полученных результатов на «независимых» репрезентативных группах наблюдений.
5. Комплексно-системный подход к анализируемому материалу, позволяющий учитывать сложность и многофакторность рассматриваемых систем.
6. Учет специфических особенностей медицинской информации при разработке прогностических систем.
7. Ориентацию в большей степени на телеологический или оптимизационный характер прогноза с разработкой рекомендаций (управленческих решений) в том или ином случае.

Глава 2. ВОПРОСЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРИ ИНФАРКТЕ

МИОКАРДА

§2.1. Виды прогноза при инфаркте миокарда

Известно, что среди общей структуры заболеваемости инфаркт миокарда (ИМ) лидирует в качестве одной из основных причин смертности населения. В связи с этим представляется важным наделить практического врача современными научными методиками прогнозирования, «предзнания» неблагоприятных исходов данного заболевания. Большинство авторов признается, что, несмотря на многолетнюю работу, проделываемую в этом направлении, одним из наиболее сложных и трудно поддающихся практическому решению аспектов проблемы ИМ до сих пор остаются вопросы качественного определения его возможного исхода. Математическое прогнозирование при ИМ относится к классу сложных задач, связанных с поиском решений в условиях неопределённости, неполноты, противоречивости и многозначности исходной информации [36,41,71,100]. Прогнозирование при ИМ может помочь врачу объективизировать диагноз, индивидуализировать лечение, дать основания в определении сроков временной нетрудоспособности и выработке тактики терапевтического воздействия.

В установлении прогноза при ИМ практический врач должен мысленно «охватить» и «переработать» большой объем клинической информации, оценить и дать правильное толкование различным физикальным, лабораторным, инструментальным и иным, связанным с конкретным случаем ИМ, признакам. И тут немалую роль играют личный опыт лечебной работы, профессионализм и интуиция интерниста, что, к сожалению (в силу неизбежной субъективности восприятия конкретной клинической ситуации разными врачами обладающими, как правило, неодинаковым опытом работы),

подчас влечет за собой нежелательное снижение уровня объективности в оценке статуса больного и определении возможного исхода ИМ.

Из приведенного вытекает важность унификации методики оценки тяжести ИМ и прогнозирования его отдаленных исходов, что является аргументом в пользу необходимости проведения научно обоснованной структуризации относящейся к ИМ информации, количественном определении меры влияния каждого анализируемого фактора с последующим сведением всей суммы отягощающих признаков к некому интегральному, имеющему конкретное численное выражение, показателю [24,99,101,102,104]. Вместе с тем, кибернетическое моделирование процессов врачебного мышления, естественно, не способно заменить вдумчивого анализа опытным клиницистом, наделенным врачебной интуицией, всего круга данных о больном ИМ, но может, тем не менее, оказаться добрым подспорьем в оценке того или иного случая ИМ [102].

Таким образом, формализованное прогнозирование при ИМ, ни коим образом не носит характера догмы или «абсолютного», «высшего» знания. Статистически обоснованная методика научного прогноза при ИМ выполняет роль удобного и универсального инструмента, с помощью которого врач, вооруженный современной вычислительной техникой, может оперативно получить комплексную оценку состояния больного ИМ и определить его прогноз [102].

При инфаркте миокарда традиционно различают: 1.Прогноз хороший (*prognosis bona*), согласно которому ожидается полное выздоровление или доброкачественное течение болезни. 2.Прогноз сомнительный (*prognosis dubia*), согласно которому не исключено неблагоприятное течение болезни . 3.Прогноз неблагоприятный (*prognosis infausta*), согласно которому ожидается неполное выздоровление или тяжелое течение болезни. Последний подразделяется, в свою очередь, на прогноз плохой (*prognosis mala*) и очень плохой (*prognosis pessima*) [30,102] .

Кроме того, при ИМ выделяют прогноз [30], направленный на определение типа течения ИМ и возможных осложнений ИМ (*prognosis decursus morbi*), прогноз, предвещающий смерть больного (*prognosis lethalis*); (последний относится, как правило, к внутрибольничной летальности), прогноз восстановления трудоспособности с определением формы труда, доступной и безвредной при его состоянии здоровья (*prognosis guoad laborem*), а также - прогноз жизнеспособности больного после ИМ (*prognosis guoad vitam*); (последний охватывает период от 0,5 года до 3-5 лет и более - в зависимости от условий и задач прогнозирования).

Выделяют также [30] : *prognosis guoad valitudinem* - прогноз выздоровления или научно обоснованное предположение о возможности полного или частичного восстановления здоровья, *prognosis guoad longitudinem* - прогноз длительности жизни или научно обоснованное предположение о продолжительности жизни больного, *prognosis guoad functionem* - прогноз восстановления функций или научно обоснованное предположение о степени восстановления функциональных возможностей органа или системы органов, пораженных патологическим процессом, *prognosis guoad therapia* - прогноз эффективности терапии или научно обоснованное предположение об эффективности проводимой терапии. Кроме того, к отдельному виду прогноза можно отнести прогноз возникновения болезни (*prognosis occursus morbo*), например – развития ИМ или его осложнений [5,89].

Как видно из приведенной классификации, основные характеристики медицинского прогноза при инфаркте миокарда дискретны (*prognosis guoad vitam*, *prognosis guoad valitudinem*, *prognosis bona,mala, pessima*), бинарны (*prognosis guoad vitam*, *prognosis guoad valitudinem*), а также - достаточно субъективны и (весьма часто) трудно идентифицируемы (*prognosis guoad therapia*, *prognosis guoad laborem*, *prognosis guoad longitudinem*). Из сказанного следует, что указанные свойства (дискретность и бинарность) медицинского прогноза должны учитываться при избрании математического метода разработки прогнозной модели. Решение же проблемы снижения меры

субъективности прогноза (имеется в виду, например, зависимость его качества как от личного мнения специалиста, так и от "коллективного разума" - например, врачей МСЭ - при определении *prognosis quoad laborem* заключается, как представляется, 1) в совершенствовании системы критериев и оценок медицинского прогноза, 2) в использовании при его определении специальных статистических методов обработки информации, 3) в унификации прогнозных характеристик.

Традиционно различают ближайший и отдаленный прогноз при ИМ. Ближайший прогноз относится к первым 4-8 неделям после возникновения ИМ, т.е. к периоду больничного лечения. Отдаленный прогноз охватывает период до года и более [46].

Prognosis decursus morbi касается, как правило, прогнозирования типа течения ИМ по наиболее вероятному из следующих осложнений: кардиогенный шок, разрыв миокарда, отек легких, фибрилляция желудочков, полная АВ-блокада, правожелудочковая недостаточность, развитие сердечной недостаточности III-IV степени по Killip, гиповолемический шок, тромбоэмболии легочной артерии, гипертонический криз, или, когда наступление этих осложнений маловероятно, неосложненного типа течения ИМ. Разработаны конкретные методики прогноза развития перечисленных состояний в зависимости от формирующегося типа кровообращения и данных клинического, инструментального и лабораторного обследования [34,46,52,203]. По общему мнению к факторам риска относятся: возраст (летальность больных старше 80 лет превышает 50%); указания на имевшую место до возникновения данного инфаркта стенокардию, что косвенно свидетельствует о высокой вероятности трехсосудистого поражения; электрокардиографические (ЭКГ) либо ультразвуковые признаки, указывающие на ранее перенесенный инфаркт миокарда, (что увеличивает риск неблагоприятного исхода данного обострения примерно вдвое); пол – отдаленный прогноз у женщин несколько хуже; наличие артериальной гипертонии; наличие сахарного диабета (3 – 4-кратное увеличение риска);

табакокурение; признаки сердечной недостаточности; ранняя постинфарктная стенокардия; желудочковые нарушения ритма (особенно-фибрилляция желудочков в ранний госпитальный период). При этом, как правило, выделяются как общие факторы риска жизнеугрожающих осложнений ИМ, так и факторы, специфичные для того или иного осложнения ИМ. Так, например, Э.В. Минаков и М.А. Астахова (2012) предлагают математически рассчитывать риск развития острой аневризмы сердца используя данные о толщине межжелудочковой перегородки, уровне триглицеридов и общего холестерина, частоте сердечных сокращений в минуту, конечном диастолическом размере, классе острой сердечной недостаточности по Killip, длительности артериальной гипертонии, уровне глюкозы крови, гликированного гемоглобина, типе ремоделирования, длительности сахарного диабета, поле и возрасте пациента [90]. В исследованиях С.Е. Головенкина и соавторов (2010) разработаны методики, позволяющие прогнозировать такие осложнения ИМ, как фибрилляция желудочков, разрыв сердца, внезапная коронарная смерть [42].

Среди множества влияющих на prognosis decursus morbi факторов (а это, помимо описанных выше, такие признаки, как длительная синусовая тахикардия, значительный подъем сегмента ST, выраженный болевой синдром, жизнеугрожающие аритмии, низкое систолическое давление, признаки недостаточности левого желудочка, осложненное течение ИМ и др. [32,34,42,49,116,123,165,215,252,276], по мнению ряда авторов наибольшим весом обладают следующие характеристики, интегрально отражающие состояние сердечной мышцы: процент необратимо пораженной ткани миокарда (оценивается, как правило, по функции ЛЖ в покое [215,259] а также по некоторым биохимическим и электрокардиографическим показателям [160]) и масса миокарда, находящаяся под угрозой ишемизации (оценивается по возникновению ишемии и степенью ее тяжести при нагрузке) [97,125,126].

Прогноз развития недостаточности кровообращения зависит от ряда факторов, среди которых отмечают величину некроза миокарда, наличие

расстройств кровообращения на момент обследования, возраст больного, величина отношения КДО/ММЛЖ, значение УИ, наличие острой пневмонии или обструктивного бронхита, наличие полной блокады левой ножки пучка Гиса, острое нарушение мозгового кровообращения, наличие мерцательной аритмии или неустойчивой желудочковой тахикардии и т.д. [34,188,209,215,273]

Проблема прогнозирования коронарной смерти после перенесенного ИМ (*prognosis letalis*) достаточно трудна. В связи с этим представляет большой интерес идентификация факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с ИМ [56,102,165,220,263]. Известно, что уже по состоянию больного в первые часы может быть выделена группа пациентов с *prognosis letalis* [153,154,172,235,277]. Это больные с нарушением насосной функции сердца, больные с тяжелыми аритмологическими, тромбоэмболическими осложнениями [102,123,154,172,184]. К группе с благоприятным прогнозом относятся больные с неосложненным течением ИМ или больные, у которых удалось быстро купировать возможные осложнения. Считается, что существенно влияет на прогноз динамика основных показателей состояния больного (в основном-сердечной недостаточности и нарушений сердечного ритма) в первые 3 дня болезни [172,276].

Выяснено, что наибольшей значимостью при прогнозе летальности в течение месяца после перенесенного ИМ обладают следующие показатели: степень сердечной недостаточности по Killip, наличие зубца Q, степень асинергии при анализе 16-сегментарной модели сонографического картирования миокарда ЛЖ, уровень КФК, концентрация кислорода в крови [259]. С внутрибольничной смертностью при ИМ коррелируют уровни КФК, АСТ, ЧСС, наличие клинической смерти в догоспитальный или ранний госпитальный период, сопутствующие аритмии, наличие артериальной гипертензии и микроальбуминурии в первые дни ИМ [156,186]. Отягощающими прогностическими факторами являются также возраст

[102,229,248] пол [185,200,251], наличие сахарного диабета, ранее перенесенный ИМ, предшествующая ИМ стенокардия [128,156,240,272].

Предвестниками внезапной коронарной смерти при ИМ на стационарном этапе лечения являются желудочковая тахикардия, ранняя желудочковая экстрасистолия "R" на "T", удлинение интервала QT [165,182,196,206] а также иные нарушения ритма (синусовая тахикардия, мерцание и трепетание предсердий, высокие степени AV- блокад, желудочковая тахикардия, высокие градации желудочковой экстрасистолии по Lown.

Скажем также о prognosis *quoad vitam*, т.е. прогнозе, ориентированном на определение выживаемости в течение длительного срока после перенесенного ИМ (экспозиция может равняться 0,5-1-3-5 годам и более в зависимости от выбранной методики прогноза, целей и задач исследования [102,161,215]).

Известно, что вопросы, связанные с этим типом прогнозирования, очень сложны. Существует два основных взгляда на существующую проблему [46]. Первый базируется на представлении о том, что отдаленный прогноз при ИМ зависит от размеров поражения миокарда и не связан значительным образом с особенностями клинического течения острого периода. [1].

Второй основан на доказательствах связи отдаленного исхода ИМ с тяжестью, особенностями и осложнениями острого периода ИМ [28,102,116].

Считается, что прогноз в течение года после перенесенного ИМ зависит от таких ведущих признаков как наличие сердечной недостаточности, желудочковой тахикардии, атриовентрикулярной блокады, ранее перенесенного ИМ и других факторов [26,84,177,198,243,249,281]. При этом замечено, что прогноз, полученный в первые сутки не становится существенно лучше при добавлении результатов последующих наблюдений [126]. Комплексный анализ клинических характеристик, отражаемый в виде прогностических индексов (ПИ), может многое дать исследователю при анализе prognosis *quoad vitam*. Так, несомненной стратификационной значимостью обладают степень недостаточности кровообращения, наличие тех или иных осложнений в поздний и ранний постинфарктные периоды,

различные нарушения сердечного ритма и проводимости [189,195,199,232,248], наличие сопутствующей патологии (в частности –диабета) [189,278], психологический статус больного ИМ [191]. Известно, что частота повторных ИМ, ранних эпизодов фибрилляции желудочков и летальных исходов выше у лиц, страдающих АГ [69,193,239,276]. Многие авторы сообщают также о прямой связи частоты внезапной смерти с высокими показателями диастолического давления и с электрокардиографическими признаками гипертрофии ЛЖ [17,74,249,281]. Имеются сведения о том, что КДО и КСО ЛЖ являются не менее значимыми предикторами выживаемости больных ИМ, чем ФВ ЛЖ и степень окклюзии коронарных артерий [139,200]. Существенна в прогнозе выживаемости при ИМ также такая характеристика, как табакокурение [278]. В частности, есть сведения, что отказ от курения снижает риск смерти после ИМ на 50% [62].

По мнению большинства авторов, несомненной прогностичной значимостью при определении *prognosis quad vitam* обладают смещение сегмента ST на ЭКГ [49,70,173,204,219,261,265,280]. Так, в частности, отмечена связь динамики элевации сегмента ST в первые 24 часа с годичной летальностью при ИМ [224,233]. К значимым факторам относятся также высокий функциональный класс постинфарктной стенокардии [189], степень выраженности ангинозного синдрома, наличие признаков недостаточности кровообращения, желудочковая экстрасистолия в позднем госпитальном периоде, колебания сегмента ST при мониторинговании ЭКГ [21] а также биохимические показатели, в частности - уровень тропонина Т [204,208,226,238].

Суммируя данные литературы, можно утверждать, что среди предикторов внезапной коронарной смерти больного в течение года после перенесенного ИМ нужно отметить: 1) нарушения ритма и проводимости (желудочковая аритмия, нарушения проводимости, нарушения реполяризации), 2) нарушения функции левого желудочка (падение фракции выброса, сердечная недостаточность, кардиомиопатии) 3), сохраняющаяся ишемия миокарда

(депрессия сегмента ST при проведении нагрузочного теста, наличие ишемии в отдаленных от ИМ областях) [53,147]. Так, по ряду сообщений, желудочковая экстрасистолия более 10 экстрасистол в час достоверно коррелирует со значительным увеличением летальности в течение 1 года после перенесенного ИМ [158,210].

Увеличение дисперсии интервала QT [148,183,271] у больных инфарктом миокарда [61,182,196] также ассоциируется с увеличением случаев внезапной смерти в течение года после ИМ [29,179,237,246]. По свидетельству ряда авторов, увеличение дисперсии интервала QT безусловно может считаться предиктором фатальных желудочковых аритмий, желудочковой тахикардии, тахиаритмии «Torsade de Pointes», фибрилляции желудочков [163,212,222,247] и, как следствие, внезапной коронарной смерти [92,206,207,270].

Риск смерти после ИМ особенно велик при сочетании желудочковой экстрасистолии с резким снижением насосной функции сердца ($ФВ < 40\%$). [26,61,242,249,255], при этом наибольшей информативностью при определении предикторов коронарной смерти в течение 3 лет после перенесенного ИМ являются: 1) маркеры ишемии при проведении нагрузочного теста, 2) объем выполненной при проведении нагрузочного теста работы, 3) признаки асинергии при выполнении СЭхоКГ и стандартной ЭхоКГ. Значительную роль в определении отдаленного жизненного прогноза при ИМ имеет выраженность болевого синдрома при ИМ [165,266,278].

Прогностические критерии могут быть получены при использовании круга специальных методов исследования: определении параметров центральной гемодинамики, проведении электрокардиографии, эхокардиографии, вентрикулографии, радионуклидных исследований, лабораторных исследований – определение АСТ, АЛТ, КФК, тропонина Т., нейрогуморальных медиаторов и т.д. [14,19,21,61,98,143,170,217,218,257, 260, 276].

Электрокардиографические прогностические критерии основаны на оценке размеров инфаркта миокарда и тяжести нарушения сердечного ритма и

проводимости [16,98,165,168,275]. Так, помимо числа отведений с зубцом Q, о размерах поражения можно судить по числу грудных отведений с горизонтальной или нисходящей депрессией сегмента ST [276]; при заднедиафрагмальном инфаркте миокарда неблагоприятными признаками являются атриовентрикулярная блокада II степени II типа Мобитца, полная атриовентрикулярная блокада, нарушения внутрижелудочковой проводимости, парные желудочковые экстрасистолы и короткие эпизоды желудочковой тахикардии, МА, признаки выраженной гипертрофии ЛЖ [27,126]. Инфаркты типа «non Q-waved» свидетельствуют, как правило, о небольшом размере некроза и, следовательно о более благоприятном прогнозе [146,168].

Как было сказано выше, существенную помощь при определении прогноза ИМ могут сыграть дополнительные инструментальные методы исследования, среди которых можно выделить нагрузочные пробы, основанные на индукции ишемии инфарцированного миокарда дозированной физической нагрузкой [9,65,67,97,102,166,174,187,268].

Как отмечает А.Б. Сумароков [122] «ведущее место в работах по определению прогноза жизни больных ИБС занимают тесты с физической нагрузкой, удачно сочетающие возможность многосторонней оценки состояния сердечно-сосудистой системы.... Диагностические и прогностические возможности тестов с нагрузкой достаточно хорошо изучены; применение нагрузочных тестов для определения прогноза и оценки состояния больного стало аксиомой современной кардиологии».

При этом особого внимания требует вопрос о происхождении и значении смещения сегмента ST при пробах с нагрузкой [2,9,97,202,256,262], так как установлено, что результаты дозированной физической нагрузки коррелируют с частотой последующих коронарных проявлений [66,72,73,85,102]. Эта зависимость отражает тот факт, что ишемические изменения сегмента ST чаще наблюдаются у лиц с поражением нескольких венечных сосудов, прогноз у которых хуже. Наиболее информативными считаются следующие показатели: снижение сегмента ST, индуцируемая стенокардия, значение двойного

произведения при пороговой нагрузке, низкая экономичность работы, отношение $\Delta ST/ЧСС$. Неблагоприятен исход у больных после ИМ и со сниженным индексом адаптации миокарда [79], рассчитываемым как произведение прироста работы, выполненном сердцем во время исследования, на коэффициент, учитывающий относительное изменение амплитуды зубца R. При снижении сегмента ST во время проведения велоэргометрической пробы на 2 мм и более в отдаленном периоде ИМ достоверно чаще отмечается летальный исход [56]. Число отведений, в которых зарегистрировано изменения на ЭКГ, наряду со степенью смещения сегмента ST также влияет на отдаленный прогноз при ИМ [213].

Вместе с тем, для прогноза имеют значение и другие показатели, полученные в ходе проведения различных модификаций стресс-теста [94,253]. Так, снижение фракции выброса, выраженные локальные нарушения кинеза инфарцированного миокарда [169], падение или ненарастание индекса Робинсона также являются неблагоприятными прогностическими явлениями [266].

Таким образом, ишемия, вызванная физической нагрузкой, указывает на высокий риск смертности при ИМ даже среди пациентов со слабо выраженными клиническими проявлениями и нормальной функцией ЛЖ [70,164]. При этом при несущественном поражении венечных артерий были выявлены различия в показателях выживаемости у больных ИБС в зависимости от величин толерантности к физической нагрузке и показателях, лимитирующих последнюю.

Известно, что т.н. «ранняя» велоэргометрия может дать определенную информацию для прогноза при ИМ и для более дифференцированного построения программ реабилитации уже на госпитальном этапе [9,33,94,225]. Выяснено, что депрессия сегмента ST более 2 мм во время раннего нагрузочного теста встречается у 100% больных с фибрилляцией желудочков. Считается, что раннее нагрузочное тестирование позволяет прогнозировать повторный ИМ и нестабильную постинфарктную стенокардию [33,97], так как

они преобладают у больных с депрессией сегмента ST, выраженным болевым синдромом и неадекватной реакцией АД при проведении ранней ВЭМ. Наиболее информативны для прогнозирования динамики толерантности к физической нагрузке следующие показатели ранней ВЭМ: мощность пороговой нагрузки, объем выполненной работы, экономичность работы сердца, пороговые значения ДП, систолическое АД [85,102]. Проведенные исследования позволяют утверждать, что элевация или депрессия сегмента ST ≥ 1 мм дают возможность прогнозировать в ближайшие 6-27 месяцев с высокой вероятностью внезапную смерть, левожелудочковую недостаточность, нестабильную стенокардию или повторный ИМ [97]. Благоприятный же прогноз характерен для больных с высоким приростом ДП, более длительной экспозицией нагрузки.

Установлена обратная зависимость между выраженностью коронарного атеросклероза (определяется в ходе проведения коронароангиографии) и выживаемостью больных [85,250]. При поражении 1 коронарной артерии смертность составляет 2%, трех - 7-10%, при стенозе ствола ЛКА прогноз особенно неблагоприятен [85]. При наличии стеноза более 70% в одной, двух или трех эпикардиальных артериях 5-летний уровень смертности составляет соответственно 2,8 и 11% [266]. При этом для определения значения для прогноза уровня поражения коронарных сосудов выделяют несколько степеней риска в зависимости от клинико-коронарографических показателей [63].

Ряд авторов отмечает, что состояние сократительной функции ЛЖ является не менее значительным прогностическим показателем, чем тяжесть коронаросклероза [85,151]. Так, в частности, было определено, что фракция изгнания ЛЖ является наиболее ценным показателем при прогнозировании смертности в течение 2 лет. Имеются сведения о высоком прогностическом значении индекса асинергии и фракции выброса для определения летальности при ИМ [141], о корреляции показателей сегментарной сократимости миокарда (выявляемой в ходе эхокардиографического исследования) после перенесенного ИМ с неблагоприятным исходом заболевания [91,211].

Разработан оригинальный показатель, интегрально отражающий зависимость прогноза от суммарной степени асинергии миокарда [91]. Отмечено, что снижение фракции выброса на каждые 10 % сопровождается нарастающим ростом летальности (комплексное исследование CAST) [122]. По данным Multicenter Postinfarction Research Group, значение фракции выброса, определенное с помощью радионуклидной вентрикулографии, позволяет построить градуированную кривую летальности, ориентированную на определение индивидуального жизненного прогноза для больного, перенесшего ИМ.

В сообщении многоцентрового исследования EPIC (Echo Persantine Italian Cooperative), охватывающего 925 пациентов с неосложненным ИМ, показано, что среди лиц с отрицательными результатами дипиридамового стресс-эхокардиографического теста летальность составила 2%, а с положительными – она оказалась значительно выше – 7% [223]. Для оценки прогноза при ИБС (и после перенесенного ИМ – в частности) может быть использован индекс WIMSI (wall motion score index), определяемый как отношение суммы индексов степени асинергии миокарда к числу заинтересованных сегментов по общепринятой 16-секторальной схеме картирования ЛЖ [91,244,245].

В целом можно выделить следующие прогностически значимые критерии при прогнозе неблагоприятного (летального) исхода при ИМ : 1. показатели, характеризующие выраженность и распространенность коронарного атеросклероза (суммарное поражение артерий сердца, количество стенозов в магистральных артериях, количество венечных артерий со стенозом 75% и более и т.д.) , 2. показатели ВЭМ (мощность пороговой нагрузки, пороговое значение АД, ДП, глубина депрессии сегмента ST и количество отведений, в которых она регистрируется), 3. показатели сократимости миокарда (конечно диастолическое давление до и после нагрузки контрастом, индекс асинергии и т.д.) [85].

В связи с тем, что в последующем (на примере построения прогнозной системы) будет показана зависимость прогноза при ИМ от состояния системы

перекисного окисления липидов (ПОЛ), уместно сказать несколько слов о роли ПОЛ в патогенезе сердечной недостаточности при ИМ. Известно, что активация процессов ПОЛ являются важным звеном в механизме повреждения мембран и других клеточных структур при ИБС. При этом, , наблюдается 2 фазы активации ПОЛ – первая (5-10 дней от начала ИМ), в течение которой уровень диеновых конъюгатов (одного из наиболее мембраноповреждающих продуктов ПОЛ) в 1,5-2,5 раз превышает норму и связан с активацией ПОЛ вследствие стрессовой реакции и гипоксии. Дальнейшее течение процесса (вторая фаза) связано с уровнем ответа организма на активацию ПОЛ [40]. Так у больных с неосложненным течением ИМ наблюдается менее выраженное нарастание содержания диеновых конъюгатов в течение 1 месяца, чем в группе больных с осложненным течением ИМ. Таким образом, при ИМ наблюдается как интенсификация процессов ПОЛ, так и снижение антиоксидантной защиты, что приводит к активации свободнорадикальных соединений с образованием липидных гидроперекисей, вызывающих деструкцию мембран кардиомиоцитов, клеток эндотелия, интимы сосудов, а также провоцирование спастических реакций. Из сказанного вытекает вывод о непосредственной связи ПОЛ с тяжестью течения ИМ и принципиальной возможностью использования данных об уровне активации системы ПОЛ для оценки статуса и прогноза больного ИМ.

Н.А.Кошелева и А.П.Ребров (2011) сообщают, что разработанная ими регрессионная модель прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, включающая в качестве независимых достоверных предикторов неблагоприятного исхода возраст, индекс массы тела, частоту сердечных сокращений, уровень мочевой кислоты, высокочувствительного С-реактивного белка, N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, позволяет рассчитать индивидуальный риск развития осложнений с чувствительностью 81% и специфичностью 85% [59]. О влиянии на отдаленный

прогноз при ИМ N-терминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида сообщает Д.А.Фирстов и соавторы (2012) [130].

Значительные трудности представляет также правильное определение prognosis quoad laborem. К факторам, влияющим на общее время нетрудоспособности при ИМ, относятся: 1.Трансмуральный характер некроза при ИМ, 2.Осложненное начало и течение болезни, 3.Выраженная хроническая коронарная недостаточность, трудно поддающаяся терапии, 4.Неудовлетворительная психологическая реабилитация, 5.Сопутствующие заболевания и состояния (гипертоническая болезнь. сахарный диабет, нарушения ритма сердца и т.п.), 6.Неправильная организация лечебной и реабилитационной помощи [73,97,127].

При этом темпы реабилитации, выбор оптимального режима нагрузок, общий план ведения больного ИМ, (включающий, как известно, стационарный, поликлинический и санаторный этапы) выработка тактики ведения во многом обусловлены имеющимся прогнозом [27,32,102]. «Опорными» параметрами здесь являются нагрузочный индекс, учитывающий динамику фракции выброса, площадь асинергии, двойное произведение, смещение сегмента ST и другие данные.

Отдельной, весьма важной, проблемой является определение прогноза возникновения инфаркта миокарда (prognosis occursus morbo) [20,89]. Классическим считается т.н. Фремингемское исследование (Framingham Heart Study), начатое в 1948 г. и законченное в 1973 г., проведенное под эгидой Национального Института Сердца (США) и охватывающее население города Фремингем, штат Массачусетс (5201 человек). В результате 25-летнего наблюдения была получена математическая модель оценки риска смерти от сосудистой катастрофы (мозговой инсульт, инфаркт миокарда), учитывающая такие факторы, как пол, возраст, цифры систолического давления, табакокурение и уровень холестерина в сыворотке крови [215]. Последующие исследования доказали, что риск развития ИМ существенно увеличивается при наличии таких факторов риска, как мужской пол, пожилой возраст,

дислипидемия, АГ, курение, СД, нарушение тромбообразования, низкая физическая активность, избыточная масса тела, злоупотребление алкоголем [35,50,64,86,137,197,214,267]. В исследовании О.А. Манцеровой (2004) показано, что прогноз развития инфаркта миокарда зависит от таких факторов, как : длительный анамнез АГ, уровень АД (как систолического, так и диастолического), курение, отсутствие антигипертензивной терапии, повышенное периферическое сосудистое сопротивление и уровень ангиотензина 1, выраженная гипертрофия ЛЖ с увеличением КДО и размеров левого предсердия, низкая ФВ, повышенный уровень пребеталипопротеидов [89]. При этом математическая модель течения гипертонической болезни 2 стадии, разработанная на основе комплексного клинико-инструментального обследования больных, позволяет прогнозировать развитие инфаркта миокарда с точностью до 94,4%.

При создании целой серии математических моделей, нацеленных на определение прогноза развития инфаркта миокарда, Ю.Н.Панина (2013) предлагает рассматривать в качестве предикторов следующие параметры: отсутствие собственного жилья, напряжённые психологические отношения, нервно-психическое перенапряжение, производственные физические перегрузки, развод в семье, крупный скандал на работе, тяжёлую болезнь близкого родственника, частое употребление соленой, жирной пищи и сливочного масла, выраженное и тяжёлое ожирение [99]. Ведущими прогностическими биохимическими показателями крови для вероятности развития острого инфаркта миокарда, по данным автора, являются повышение содержания МВ-фракции креатинкиназы, изоферментов лактатдегидрогеназы-1 и лактотдегидрогеназы-2, тропонина Т.

Подводя итог сказанному, необходимо отметить, что в данном, весьма кратком, обзоре представлены далеко не все имеющиеся на сегодня методы прогнозирования, связанные с инфарктом миокарда. В этой связи представляется уместным сказать несколько слов об истории разработки

методов прогнозирования при инфаркте миокарда и об общей тенденции развития данного научного направления.

§2.2. История создания методов прогноза при инфаркте миокарда и современное состояние проблемы

История научного подхода к проблеме медицинского прогноза при инфаркте миокарда насчитывает более шести десятилетий. Эвристически анализируя прогноз у больного ИМ, врач, как правило, основывается на совокупности наиболее существенных признаков болезни, а также учитывает их комбинации и взаимное влияние. При этом ему необходимо оценить тяжесть состояния больного путем сопоставления ведущих клинических характеристик, имеющих неблагоприятное значение. Формализовав имеющиеся признаки, определив «вес» каждого из них в балльной системе, можно построить математическую прогностическую модель.

Этот подход впервые был реализован S. Schnur в 1953 г., который предложил судить о возможном исходе ИМ на основании прогностического индекса (ПИ), представляющего собой сумму условных цифровых оценок признаков, влияющих на прогноз [264]. В исследовании было задействовано более 1000 наблюдений, прогноз строился на основании анализа 22 клинических признаков. При этом важное значение придавалось таким грозным осложнениям ИМ, как кардиогенный шок и тяжелые нарушения сердечного ритма. К недостаткам системы Schnur относится весьма высокая эмпиричность в выборе анализируемых признаков а также отсутствие в системе оценки ряда отягощающих прогноз факторов.

Шагом вперед по сравнению с методом S. Schnur явилась система оценки предложенная А.А. Peel и соавторами (1962). Коронарный ПИ по А.А. Peel позволял, по данным авторов, предвидеть летальный исход ИМ в течении 28 суток с начала заболевания на основании данных острого периода ИМ, а также прогнозировать тяжелую постинфарктную стенокардию и (или) декомпенсацию сердечной деятельности. ПИ являлся математической суммой

баллов, определяющих ценность шести групп признаков. При этом наибольшее влияние придавалось таким факторам, как данные анамнеза и наличие кардиогенного шока [241].

В 1969 г. R.M.Norris с соавторами предложили для прогноза при ИМ новый ПИ, разработанный с помощью ЭВМ на базе применения метода анализа линейной дискриминантной функции, получивший большое распространение в англоязычной медицинской литературе [236].

В нашей стране первый удачный опыт создания прогностической системы при ИМ на основе использования математических методов с привлечением электронно-вычислительной техники был осуществлен в 1967 году (на 2 года раньше R.M. Norris) Э.Ш.Халфеном, К.С.Яценко и Д.М.Заферманом [132]. В дальнейшем система прогноза по Э.Ш. Халфену неоднократно совершенствовалась и дополнялась новыми данными, на ее принципах был разработан ряд высокоэффективных прогностических методик.

В основу системы был положен метод распознавания образов. При этом последовательно решались две задачи распознавания; первая заключалась в определении различий ИМ с приемлемым и неприемлемым прогнозом. К последнему относятся случаи, заканчивающиеся летальным исходом, а также случаи "плохого" исхода при сохранении жизни (тяжелая степень недостаточности кровообращения, частые приступы стенокардии, потеря трудоспособности и т.д.). Вторая задача решалась в отношении случаев заболевания с прогнозом летального исхода. Для подсчета ПИ Э.Ш.Халфеном и его соавторами использовались 18 параметров, характеризующих состояние пациента в остром периоде ИМ [132].

Как отмечает А.В. Суснина «дальнейшее развитие прогнозирования осуществлялись по нескольким направлениям: формулировка критериев отбора больных для прогнозирования, объективизация признаков и устранение произвольности в выборе их весовых значений, четкое определение каждого признака для достижения максимальной его воспроизводимости, расширение (до нескольких суток) периода сбора данных прогноза, использование групп

симптомов в качестве единого прогностического признака, продление времени действия прогноза на весь период лечения больного в стационаре» [124].

Последующая история прогнозирования при инфаркте миокарда характеризуется появлением множества оригинальных прогностических систем, разрабатываемых как в нашей стране, так и за рубежом [1, 3,12, 13,24,57,97,102,105,114,116,125,127,129,131,150,155]. Так, например, J.Willems et al. [280] использовали для прогноза ИМ дискриминантную функцию, в которую вошло 11 клинико-anamнестических параметра. E.Madsen et al. [229,230] по данным первых пяти дней ИМ разработали прогноз для последующих тридцать суток наблюдения больного.

Л.Ф.Николаевой и Д.М.Ароновым были синтезированы ПИ, прогнозирующие развитие недостаточность кровообращения, риск развития сложных желудочковых аритмий, высоких степеней хронической коронарной недостаточности а также летального исхода в течение 2 лет после ИМ [97]. При этом авторами было выделено несколько групп больных с различными средними значениями индекса, в зависимости от принадлежности к которой больному показана либо быстрая активизация, сокращение сроков нетрудоспособности и возврат к труду, либо ограничение физической активности и интенсификация патогенетического лечения. В основу классификации было положено сочетания таких основных показателей, как обширность и глубина ИМ, определяемая по ЭКГ а также тяжесть осложнений ИМ [97].

В качестве одного из показателей прогностической оценки течения ИМ в период наблюдения и лечения больного в стационаре хорошо зарекомендовала себя [95] система определения "типа тяжести" ИМ, предложенная А.Л.Сыркиным и соавторами [125], которая позволяет представить ряд клинических и инструментальных данных в интегральном числовом показателе. А.В. Виноградовым и соавторами [31] описан интегральный показатель, использующий данные рассчитанной опосредованно (путем математической обработки данных прекардиального картирования) массы

некроза, который может быть использован, по данным авторов, для предсказания возможных осложнений ИМ. В последующем данный подход нашел свое продолжение в разработке ряда новых прогностических систем [4,116]. В частности Д.В. Алексеевым (2005) был предложен интегральный эхокардиографический показатель -структурно-функциональный индекс, а также на основании комплексного клинического, психологического, лабораторного и неинвазивного инструментального обследования разработаны математические модели для прогнозирования развития смертельного исхода, нефатального рецидива и неблагоприятного течения ИМ [4]. Имеются данные о системе определения прогноза внутрибольничной летальности в ранний постинфарктный период [277], при этом в расчет принимаются данные о поле и возрасте пациента, аритмологических осложнениях, числе отведений ЭКГ с элевацией зубца ST, локализации и величины ИМ, блокадах сердца. Описан индекс адаптации (рассчитывается как произведение прироста работы, выполняемой при проведении нагрузочного теста, на коэффициент, учитывающий относительное изменение зубца R [79]. При этом неблагоприятный исход ИМ следует ожидать при снижении индекса адаптации. Г.А.Трофимовым и соавторами [129] был разработан метод прогнозирования разрыва сердца в остром и подостром периодах ИМ.

Н.П.Никитиным и соавторами [96] создан математический метод прогноза развития хронической сердечной недостаточности в течение года после ИМ. Для построения модели использовался метод нелинейной логистической регрессии, а за значимые факторы принимались некоторые клинические и эхокардиографические показатели. Система, предложенная К.Luomanmäki [227], прогнозирует выживаемость пациента после перенесенного ИМ и учитывает при расчетах данные о поле, возрасте пациента, обширности ИМ, ЧСС, АД, наличии ранее перенесенных ИМ а также - другие показатели. При этом, при критических значениях ПИ прогнозируется смертность в 87% случаев ИМ [227].

Прогностическая система предложенная С. Vain и соавторами [152] предполагает выбор того или иного варианта терапии в зависимости от величины ПИ [152], а индекс, разработанный С.Н. Davies и соавторами [181] ориентирован целиком на прогноз после проведенного при ИМ тромболизиса. При этом ведущее значение придается динамике элевации сегмента ST на ЭКГ, выполненных до и после тромболизиса [38,181].

Прогноз внутрибольничной летальности можно определить по ПИ, описанному M.S. Feinberg и соавторами [189]. Данный индекс учитывает показатели возраста, наличие и тяжесть постинфарктной стенокардии, содержание глюкозы в крови (критическим признается уровень более 180 мг/дл) и другие характеристики.

Различие в прогностической значимости осложнений побудило некоторых исследователей подразделить их на группы, объединяющих осложнения примерно с одинаковой прогностическим весом [63,116]. Предложены прогностические системы, определяющие отдаленный исход ИМ по результатам нагрузочных проб [53,65,102,231]. При этом ПИ учитывают в своей формуле продолжительность пробы, степень смещения сегмента ST на ЭКГ, проводимой во время пробы, появление приступа стенокардии или его эквивалентов. О высокой информативности нагрузочных проб сообщают многие авторы [53,67,102,126]. Одной из последних работ в этом направлении является диссертация И.В.Пракопчика (2010), посвященная сочетанному применению эхокардиографического исследования и велоэргометрии, проводимых в различные периоды лечения [106].

Существует несколько попыток объединить различные прогностические системы в единую мегасистему [51,144,145]. Один из таких опытов описан в кандидатской диссертации Л.А.Зориной [51], которая создала экспертную систему, дающую достаточно высокую точность прогноза.

Одной из наиболее эффективных прогностических систем считается система R.T. Van Domburg и соавторов [274], в которой учитываются такие факторы, как возраст, пол, курение, наличие сахарного диабета, характеристика

болевого синдрома, наличие постинфарктного кардиосклероза, локализация ИМ, степень сердечной недостаточности по Killip, ЧСС, смещение сегмента ST на регистрируемой ЭКГ, наличие или отсутствие зубца Q и другие характеристики. На основе этих данных был разработан комплексный индекс (Cardiac Infarction Injury Score – CIIS), в зависимости от величины которого прогнозировалась выживаемость при ИМ.

Последние годы отмечены новым всплеском интереса к проблеме математического прогноза при инфаркте миокарда [2,15,41,45,83,88,93,190]. Так, методом регрессионного анализа получены новые прогностические модели, включающие многие клинические, анамнестические, лабораторные, физиологические и диагностические признаки, характеризующие состояние больного. Наиболее часто в роли предикторов выступают такие параметры, как возраст, класс сердечной недостаточности (СН) по классификации Killip, уровень систолического АД (САД), число сердечных сокращений (ЧСС), уровень биомаркеров некроза миокарда, динамика сегмента ST и некоторые другие [10,175,201,282].

В исследованиях И.С.Морозовой и соавторов (2012), применивших т.н. критерий каменной осыпи при проведении факторного анализа показано, что наибольший вклад в прогностическую модель имеют следующие параметры: продолжительность боли в груди в минутах, дисперсия сегмента ST, САД, ДАД, возраст больного, ЧСС, комплекс QRS [93]. Авторами были созданы линейные, полиномиальные и экспоненциальные прогностические модели.

Международная шкала риска по TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), созданная на основе результатов многолетнего лонгитудинального наблюдения за больными ИМ, учитывает семь основных прогностических факторов риска: возраст старше 65 лет; наличие как минимум 3 факторов риска ИБС (гиперхолестеринемия, семейный анамнез ИБС, сахарный диабет (СД), артериальную гипертензию (АГ); ранее выявленный 50 % и более стеноз коронарной артерии; отклонение сегмента ST; два приступа стенокардии и более в предыдущие 24 часа; прием аспирина в течение последних семи суток;

повышенный уровень кардиальных биомаркеров в сыворотке крови. Каждый из факторов оценен в один балл. После математической обработки составлена шкала риска смерти и ИМ в ближайшие две недели [178]. При увеличении количества баллов (факторов риска) риск внезапной коронарной смерти, по данным авторов, увеличивается с 4,7 до 40,9 %. Шкала создана на базе клинических исследований, в которые включались пациенты, поступившие в первые 6 часов острого ИМ с подъемом сегмента ST и пролеченные тромболитическими препаратами. Данная модель оказалась эффективной в оценке 30-дневной и годичной смертности больных с ИМ [83].

Следует отметить, что практически во всех современных моделях оценочных шкал острого ОИМ (TIMI, GUSTO, GRACE) в качестве прогностического фактора используются миокардиальная фракция креатинкиназы и тропонины I и T [167,171,180,234,238,255]. Последние считаются «золотым стандартом» в диагностике ИМ. Известно, что повышение уровня тропонинов при ИМ отмечается уже в течение 3-12 часов после начала заболевания. При этом имеется прямая взаимосвязь между уровнем тропонина I и смертностью при ИМ [162].

Весьма интересной представляется оригинальная система прогноза, описанная В.М.Клюжевым и соавторами [58]. В качестве регрессоров ими были выделены такие характеристики, как желудочковые тахикардии, острая аневризма сердца, возраст больного, прединфарктная нестабильная стенокардия, частота сердечных сокращений перед тромболитической терапией, уровень элевации сегмента ST, величина интервала зубцов QT электрокардиограммы перед тромболитической терапией менее или равно 38 мс, наличие реперфузии миокарда, значение общей фракции выброса в первые сутки инфаркта более или равно 41%. При этом с вероятностью, равной не менее 95%, каждого пациента, имеющего все восемь признаков ниже заданных порогов, включают в первую группу низкого риска развития осложнений. Затем у больных первой группы оценивают вероятность развития осложнений и риск летального исхода в остром периоде заболевания, а во вторую группу

включают пациентов с осложненным инфарктом, у которых предикторы развития инфаркта в первые сутки находятся в отличие от вышеуказанной нормы. Для оценки вероятности развития осложнений и риска летального исхода в остром периоде заболевания распределяют больных на группы с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания, при этом им назначают дополнительные диагностические и лечебные процедуры. В качестве обоснования таких назначений используется математическая модель прогнозирования по данным первых суток ИМ с учетом самого неблагоприятного признака - артериальной гипотонии перед тромболитической терапией, а также инсульта в анамнезе, одышки в первые сутки, и ряда других жизнеугрожающих признаков. Причем, если при решении полученных дискриминантных уравнений, достоверность или общий процент корректности которых составил 95,6%, значение первого уравнения для выживших пациентов будет больше, то с вероятностью 96,8% определяют, что данный больной переживет острый период заболевания, а если будет больше значение второго уравнения, то с вероятностью 78,6% прогнозируют, что наступит летальный исход в остром периоде ИМ. Для этого проводят пошаговый дискриминантный анализ всех изученных признаков и применяют решающее правило прогнозирования летального исхода острого периода ИМ по данным первых суток ИМ. Как сообщают авторы, общий процент корректности дискриминантных уравнений составил в их исследованиях 95,6% [58].

Для прогнозирования рецидивирующих расстройств коронарного кровообращения авторы предлагают использовать специальную формулу, учитывающую в качестве входных переменных данные о наличии приступов предынфарктной нестабильной стенокардии, степени поражения миокарда, локализации инфаркта и некоторые другие. Прогноз осуществляют по сравнению значений результатов уравнений регрессии для различных групп больных. Описанная система прогноза представляется на сегодня наиболее информативной и действенной, так как не только в комплексе учитывает большой круг характеристик течения ИМ, но еще и тесно увязана с поиском

оптимального алгоритма терапевтического воздействия на основе точных и понятных математических уравнений.

Весьма интересными представляются модели, созданные на основе регрессионного анализа, учитывающие предикторы как ставшие уже традиционными (возраст, индекс массы тела, частоту сердечных сокращений и т.п.), так и новейшие лабораторные тесты, например, определение N-терминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида [59], антитела к фосфолипидам [117], уровни лептина и адипонектина плазмы крови [135], результаты компьютерной томографии сердца с ^{99m}Tc -технетрилом [118]. Серия доложенных в кандидатской диссертации Ю. Н.Паниной (2013) математических моделей учитывает не только клинические и биохимические показатели, но и социальные детерминанты, такие, как отсутствие собственного жилья, нервно-психическое перенапряжение, производственные перегрузки, скандалы и развод в семье и т.п [99]. Аналогичные исследования проводятся и за рубежом [191].

Новые горизонты развития кибернетики дали мощный импульс новым методикам прогноза при ИМ. Речь тут идет о таком направлении, как нейромоделирование, идущем на смену линейным и полиномиальным подходам. Для прогнозирования развития сердечно-сосудистых осложнений в качестве алгоритма обучения используется квазиньютоновский метод (BFGS – алгоритм назван по именам авторов: Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno) – стандартный метод обучения для многослойного персептрона [110]. И, хотя современные бытовые компьютеры еще не обладают достаточными мощностями для того, чтобы обеспечить большое число слоев и достаточное количество искусственных нейронов в многослойном персептроне, первые шаги в данном направлении дали поистине «прорывные» результаты, открыли новую страницу в медицинском прогнозировании. Здесь можно привести исследования, сделанные в последние годы [42,43,110,120,124] посвященные отдаленному и ближайшему прогнозу при инфаркте миокарда, а также - прогнозированию его рецидива.

Резюмируя изложенное следует отметить, что прогностические системы при ИМ позволяют предвидеть особенности протекания болезни, определить жизненный прогноз, предсказать трудоспособность больного и, исходя из результатов прогнозирования, - обозначить круг лечебно-реабилитационных мероприятий и основные принципы терапии ИМ. Вместе с тем, нельзя не отметить и многообразие предлагаемых подходов, каждый из которых, отличаясь оригинальностью разработки и применения, тем не менее, не может полностью удовлетворить насущные потребности практических врачей-кардиологов.

В подтверждение сказанному можно привести мнение А.В.Сусниной, которая выделяет следующие недостатки существующих прогностических систем при ИМ [124]:

- 1) Низкая точность индивидуальной прогноза у большей части больных ИМ.
- 2) Несоответствие между показателями точности, чувствительности и специфичности предлагаемых методов прогнозирования.
- 3) В большинстве случаев объявленные авторами технические характеристики разработанных систем не подтверждаются независимыми исследователями.
- 4) Недостаточно внимания уделяется прогнозу возникновения различных осложнений ИМ.

Эта информация отнюдь не вызывает удивления, так как любые медицинские кибернетические системы, относясь в большинстве своем к классу систем интеллектуальной поддержки принятия решений, не могут заменить мышление и интуицию вдумчивого врача путем применения набора пусть добротно разработанных, но в большинстве своем достаточно простых линейных формул и агрегатных индексов, учитывающих формализованные веса входных переменных.

ГЛАВА 3. МЕТОДИКА РАЗРАБОТКИ ПРОГНОЗА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Рассматривая применение технологий математического моделирования в разработке прогноза при инфаркте миокарда как самостоятельную, достаточно трудоемкую, задачу [41], представляется уместным привести краткое описание хода построения прогностических моделей в соответствии с применяемой концепцией медицинского прогнозирования [102]. Учитывая то, что система построения прогностических методик предполагала расширенное применение методов математического моделирования, при разработке прогноза использовались: построение абстрактной структуры анализируемой системы, перевод медицинской информации на формально-логический язык с формированием базы данных, формулирование решаемых проблем, разработка математической модели прогноза, проверка результата, интерпретация полученного решения при помощи первоначальной теории [10,54,102,176]. В качестве методологической основы при разработке технологий прогноза использовался т.н. системный метод, учитывающий развитие не только отдельных элементов системы, а поведение всей системы в целом [18].

Общий алгоритм системы синтеза медицинских прогностических технологий, основные положения которой были созданы и апробированы в ходе проведенных исследований, представлен на схеме 1.1.

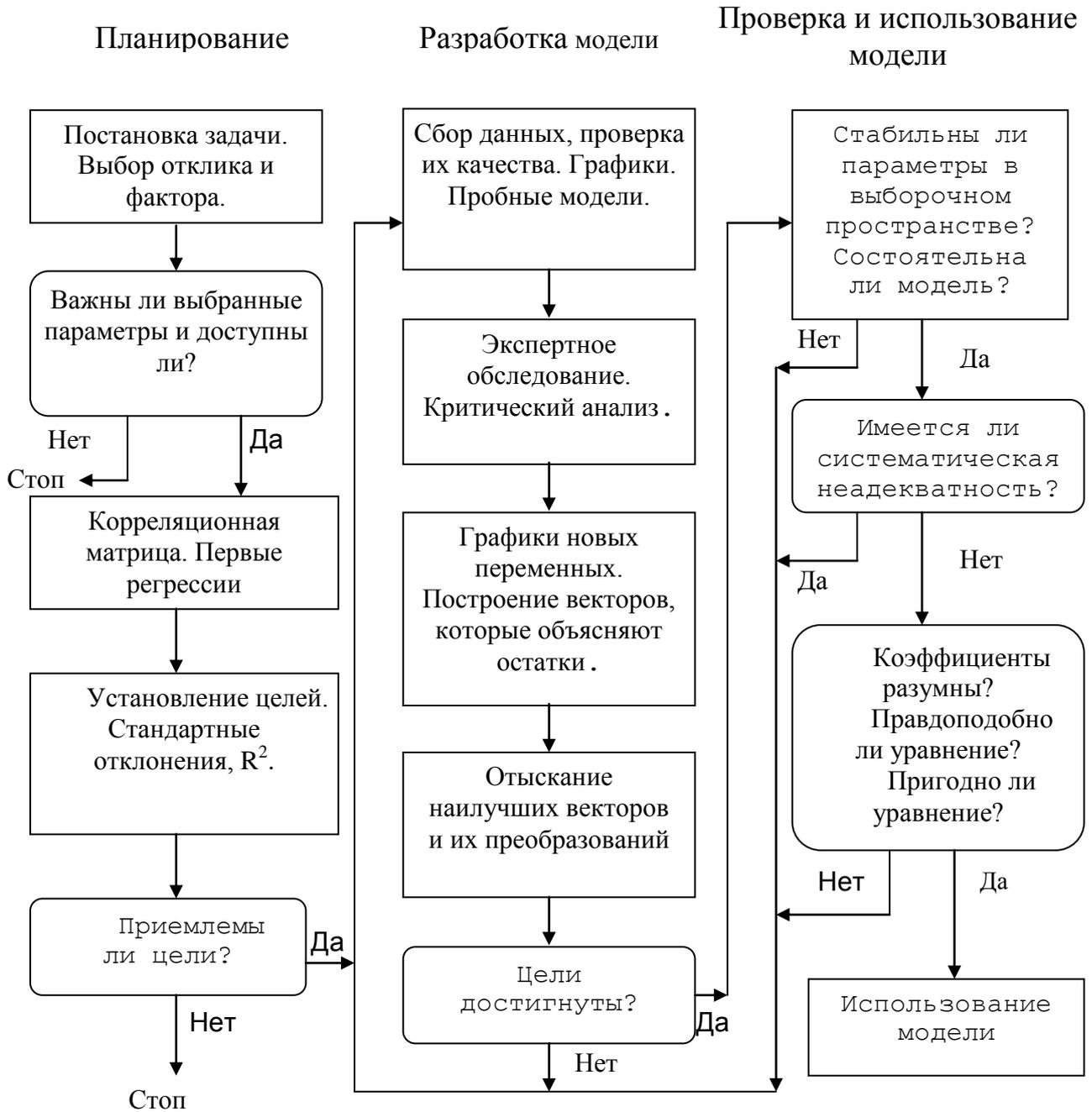
Известно, что в медицинской прогностике, как правило, используются три типа математических моделей:

- 1) Функциональная модель, которая основывается на функциональной связи между откликом и предикторами, в результате чего экспериментатор в силах как предсказать отклик, так и управлять им.
- 2) Модель для управления, которая предполагает, что она содержит факторы, подконтрольные экспериментатору, воздействуя на которые он в силах изменить поведение системы
- 3) Модель для предсказания, которая наблюдается в том случае, если функциональная модель очень сложна, а возможности получения независимых

оценок воспроизводимых эффектов недостаточны. В этом случае удастся построить предсказывающую модель, с той или иной долей точности воспроизводящую основные черты поведения изучаемого отклика. Подобные задачи называются «задачами с неупорядоченными данными», т.е. связанными с информационными массивами, в которых много коррелированных между собой переменных.

На рис. 3.1. представлен план разработки предсказывающей математической модели [48].

Рис. 3.1. Блок-схема процедуры построения модели.



В начале исследования нужно точно установить что является откликами, а что - предикторами. Здесь исследователь не должен связывать себя жесткими ограничениями, список возможных факторов должен быть максимальным, так как впоследствии многие из них будут исключены из общего списка. На данной стадии планирования должно быть принято одно из трех возможных решений:

1. Первоначальный замысел следует отбросить;
2. Замысел следует пересмотреть в свете новых знаний, полученных к этому моменту;
3. Замысел представляется реальным и планирование следует продолжить.

Далее необходимо установить для каждого из рассматриваемых откликов корреляции с ним каждой переменной (рис. 1.1.). Если корреляции нет, то придется вновь проанализировать структуру системы. При достижении желаемых корреляций можно приступить к разработке предсказывающего уравнения. Выбранные предикторы можно включить в уравнение регрессии. В нем могут участвовать и преобразованные предикторы [10,102,133].

В итоге, иногда после нескольких попыток, исследователь получает наилучшую модель. После того, как он выяснит, что уравнение удовлетворяет цели, выбранной на стадии планирования, эффективность модели следует проверить на «контрольной» выборке.

В описываемых исследованиях ход прогнозирования, соответствуя принципиальной схеме разработки прогноза [23,108], имел, в нашей интерпретации, и свои отличительные черты [102].

Предпрогнозная ориентация состояла в оценке важности проблемы, постановке задач и целей исследования, выбора объекта прогноза, определении характеристик медицинского прогноза, сроков действия прогноза (при прогнозе исходов инфаркта миокарда бралась, в частности контрольная экспозиция, равная году наблюдения). Кроме того, разрабатывались предварительные планы и алгоритмы решения задач, выдвигались рабочие гипотезы, идентифицировались факторы, оказывающих влияние на объект прогноза.

Среди специалистов, в соответствие со схемой планирования эксперимента [133], проводились анонимные опросы, изучалось мнение экспертов, связанных с рассматриваемой проблемой.

Построение исходной модели или предварительная обработка материала включало в себя две основные задачи. Первая предусматривала разработку системы клинических, физиологических, лабораторных, инструментальных и иных параметров, влияющих на прогноз и характеризующих объект прогноза (структуризация данных). При этом разрабатывались правила формализации медицинской информации, их перевод на язык математики: в частности определялись наиболее приемлемые типы характеристик признаков: (непрерывные, номинальные, дискретные, дихотомические, ранговые и т.п.), создавалась система их кодировки, правила дешифровки данных, алгоритм ввода информации в память компьютера, логическая структура создаваемой системы.

Формализация данных анамнеза и клинико-инструментального исследования проводилась в соответствии с методикой планирования эксперимента [133], при этом на каждом этапе исследования были разработаны специализированные компьютерные карты и (при необходимости) врачебные опросники. Для составления карты и выделения наиболее значимых параметров проводились анонимные анкетирования среди специалистов-кардиологов. В результате по известной методике [133] устанавливался круг параметров, которые планировалось использовать в дальнейшей работе и которые составляли структуру базы данных. В соответствии с разработанными в ходе исследований алгоритмами были формализованы данные используемых методов исследования.

Вторая задача состояла в формировании, обследовании и наблюдении т.н. "группы обучения", включающей в себя больных с кардиальной патологией, сбор и занесение (в соответствии с разработанными алгоритмами формализации и структуризации медицинской информации) необходимых данных в память компьютера.

Разработка собственно прогноза включала в себя серию последовательных действий, порядок которых был, как правило, следующим : сначала анализировалась внутренняя структура системы, в частности, выявлялись связи между исследуемыми признаками [10,17,102]. При этом в расчет принимались даже самые слабые [111] зависимости. Идентифицировались и строились т.н. эндогенные переменные [18], производные от недостаточно активных элементов системы (например, показатели конечного диастолического и систолического объемов левого желудочка сердца по отдельности могут быть гораздо менее информативны, чем их производное – «фракция выброса», которому и надо отдать, в ряде случаев, предпочтение в расчетах прогноза). При этом выбирались и рассчитывались наиболее информативные параметры, которые использовались при построении прогностической модели. Модель, как правило, представляла из себя полиномиальную систему кривых, описываемых регрессионными зависимостями в многомерном пространстве, осями которого выступали выбранные в ходе работ параметры [205]. Формулы, описывающие поведение кривой оформлялись в качестве т.н. прогностических индексов. При аномальном движении кривой разрабатывались решающие правила прогноза. При исследованиях использовались элементы как поискового, так и нормативного прогнозирования : так, в частности определялись соотношения параметров, при которых отмечался тренд системы в сторону как верхнего так и нижнего экстремума (например, в качестве нижнего экстремума рассматривалась смерть больного, в качестве верхнего - выздоровление и возобновление трудовой деятельности). Кроме того, идентифицировались такие характеристики системы, воздействие на которые могло бы оптимизировать прогноз. После построения предварительной модели, она проходила проверку на адекватность данным обучающей группы. После устранения недостоверных (в плане воздействия на прогноз) переменных модель считалась готовой к дальнейшей работе.

Таким образом, на этапе разработки прогнозной формулы первоначально осуществлялся корреляционный анализ данных статистического массива. В выборке $(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_n, y_n)$ объемом n , следовало определить меру линейной связи между признаками X и Y . Коэффициент корреляции высчитывался по формуле:

$$r_{xy} = \frac{\overline{xy} - \bar{x} \cdot \bar{y}}{\sigma_x \sigma_y}, \quad (3.1)$$

$$\text{где } \overline{xy} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i y_i, \quad \bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i, \quad \bar{y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i,$$

$$\sigma_x = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i^2 - (\bar{x})^2}, \quad \sigma_y = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i^2 - (\bar{y})^2}$$

Величина r_{xy} служит мерой линейной зависимости между случайными величинами X и Y . Для определения значимости найденной корреляции необходимо было проверить нулевую гипотезу $H_0 : \rho = 0$ против любой альтернативной гипотезы $H_1 : \rho \neq 0$, воспользовавшись приближением, известным как z -преобразование Фишера.

$$z' = \frac{1}{2} \ln \left[\frac{1+r}{1-r} \right] \approx N \left(\frac{1}{2} \ln \left[\frac{1+r}{1-r} \right], \frac{1}{n-3} \right).$$

Приближенный $100(1-\alpha)\%$ -ный доверительный интервал для ρ получаем из решения уравнения:

$$\frac{1}{2} \ln \left[\frac{1+r}{1-r} \right] \pm z \left(1 - \frac{\alpha}{2} \right) \left\{ \frac{1}{n-3} \right\}^{1/2} = \frac{1}{2} \ln \left[\frac{1+\rho}{1-\rho} \right],$$

где $z \left(1 - \frac{\alpha}{2} \right)$ - верхняя $\frac{\alpha}{2} \cdot 100\%$ -ная точка распределения $N(0,1)$ для двух значений.

Более простой, но достаточно эффективный метод проверки гипотезы

основан на t -распределении Стьюдента. В данном случае проверяется та же гипотеза, но преобразование имеет вид:

$$t = \frac{r}{\sqrt{1-r^2}} \sqrt{n-2}, \quad (3.2)$$

при гипотезе H_0 имеется распределение Стьюдента с $m = n - 2$ степенями свободы. Поэтому квантиль уровня q распределения r получится преобразованием квантили уровня q распределения Стьюдента с m степенями свободы по формуле:

$$r_{m,q} = \frac{t_{m,q}}{\sqrt{m + t_{m,q}^2}}. \quad (3.3)$$

Из корреляционного анализа вытекает регрессионный анализ, который заключается в подборе графика для набора наблюдений с помощью метода наименьших квадратов. Регрессия используется для анализа воздействия на отдельную зависимую переменную значений одной или более независимых переменных.

Матричная запись уравнения регрессии имеет вид:

$$\mathbf{Y} = \mathbf{Xb} + \boldsymbol{\varepsilon}, \quad (3.4)$$

где $\mathbf{Y} = \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \dots \\ y_n \end{pmatrix}$ – отклик,

$\mathbf{X} = \begin{pmatrix} 1 & x_{11} & \dots & x_{1m} \\ 1 & x_{21} & \dots & x_{2m} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ 1 & x_{n1} & \dots & x_{nm} \end{pmatrix}$ – массив переменных,

$$\boldsymbol{\varepsilon} = \begin{pmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \\ \dots \\ \varepsilon_n \end{pmatrix} - \text{отклонения от эмпирических значений,}$$

$$\mathbf{b} = \begin{pmatrix} b_0 \\ b_1 \\ \dots \\ b_m \end{pmatrix} - \text{коэффициент пропорциональности множественной регрессии,}$$

Коэффициенты \mathbf{b} отражают степень зависимости отклика Y от набора факторов \mathbf{X} . Они находятся при помощи метода наименьших квадратов. При этом соблюдается условие: необходимо, чтобы сумма квадратов отклонений эмпирических значений y от теоретических вычислений была бы наименьшей.

Уравнение регрессии записывается в виде:

$$y' = b_0 + \sum_{i=1}^m b_i x_i, \quad (3.5)$$

где x_j – факторы, $j = 1..m$, где m – число факторов, y' – модельное значение отклика. Коэффициенты b_0, b_j – параметры регрессии.

Для проверки равенства нулю всех коэффициентов выдвигается гипотеза о незначимости коэффициентов регрессии. Проверка значимости предполагает, что коэффициенты b_i следуют закону распределения Стьюдента. Для проверки гипотезы определяются расчетные значения критерия Стьюдента для каждого из параметров

$$\varphi_i = \frac{b_i}{S_{b_i}}. \quad (3.6)$$

Критическая область определяется следующим образом: $(-\infty, -t_\gamma] \cup [t_\gamma, +\infty)$. Если расчетные значения критерия попадают в критическую область, то гипотеза о незначимости параметров регрессии отвергается.

Интервальные оценки параметров подчиняются условию:

$$b_i \in \left(b_i' - \delta_{b_i}, b_i' + \delta_{b_i} \right), \quad (3.7)$$

где b_i' - вычисленные значения,

$\delta_{b_i} = S_{b_i} \cdot t_\gamma - (1 - \gamma)100\%$ - вероятность отклонения параметра от расчетного значения,

$S_{b_i} = S_e \sqrt{c_{ii}}$ - стандартное отклонение,

$S_e^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - y_i')^2}{n - m - 1}$ - остаточная дисперсия,

c_{ii} - диагональные элементы матрицы $(\mathbf{X}' \cdot \mathbf{X})^{-1}$

\mathbf{X}' - транспонированная матрица \mathbf{X} .

Коэффициент детерминации R^2 , определяется по формуле:

$$R^2 = \frac{S_{y'}^2}{S_y^2}, \quad (3.8)$$

где $S_y^2 = \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2$ - сумма квадратов отклонений эмпирических данных \mathbf{Y}

от среднего значения \bar{y} ,

$S_{y'}^2 = \sum_{i=1}^n (y_i' - \bar{y})^2$ - сумма квадратов отклонений рассчитанных значений

$\mathbf{Y}' = \begin{pmatrix} y_1' \\ y_2' \\ \dots \\ y_n' \end{pmatrix}$ от среднего значения \bar{y} ,

$\bar{y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i$ - среднее арифметическое.

Коэффициент детерминации R^2 показывает силу корреляционной связи между факторами и откликом.

Проверку значимости коэффициента детерминации проводят по критерию Фишера. Выдвигается гипотеза о незначимости коэффициента детерминации. Расчетное значение критерия определяется по формуле:

$$\varphi = R^2 \frac{n-m-1}{m}. \quad (3.9)$$

φ имеет распределение Фишера с $\nu_1=m$ и $\nu_2=n-m-1$ степенями свободы.

Критическая область определяется как $[F_\gamma, +\infty)$, где F_γ - табличное значение критерия Фишера при доверительной вероятности γ и числе степеней свободы $\nu_1=m$, $\nu_2=n-m-1$. Если расчетные значения критерия попадают в критическую область, то гипотеза о незначимости коэффициента детерминации отвергается.

В ряде случаев зависимость между предикторами и откликом носить квадратичную зависимость

$$y' = b_0 + \sum_{j=1}^m b_j x_j + \sum_{j=1}^m \sum_{k=1}^m b_{jk} x_j x_k .$$

Такая модель относится к квазилинейной регрессии, которая нелинейна относительно включенных в анализ объясняющих переменных. Для такой регрессии остаются в силе критерии значимости, интервальные оценки, правила проверки адекватности модели. Обычно нелинейные члены модели обозначают через какую-то новую переменную, приводя к виду линейной регрессии, и представляют регрессионную модель исходя из положений линейного регрессионного анализа.

Как следует из сказанного, в целом создание метода прогнозирования

представляет собой решение задачи классификации многомерных нормальных популяций с известными параметрами. То есть необходимо отнести объект w к одной из k популяций W_1, W_2, \dots, W_k на основе измерения p параметров x_1, \dots, x_p . (например, нужно на основе 22 параметров, характеризующих инфаркт миокарда, отнести отдельное наблюдение к группе с благоприятным исходом или к группе с неблагоприятным исходом, то есть $k=2, p=22$). В этом случае стандартная процедура классификации предполагает, что объект наблюдения принадлежит одной из двух выборок, имеющих многомерные нормальные распределения. Наблюдения x_1, \dots, x_p записываются в виде вектора $\mathbf{x}=(x_1, \dots, x_p)'$, и предполагается, что W_1 имеет распределение $N(\mu_1^{p \times 1}, \Sigma_1^{p \times p})$, а W_2 -распределение $N(\mu_2^{p \times 1}, \Sigma_2^{p \times p})$, где $\mu_i=(\mu_{i1}, \dots, \mu_{ip}), i=1,2$. Упрощающее предположение состоит в том, что $\Sigma_1=\Sigma_2=\Sigma=(\sigma_{ij}), i=1, \dots, p, j=1, \dots, p$. Т.е. вектор \mathbf{x} имеет распределение $N(\mu_1, \Sigma)$ или $N(\mu_2, \Sigma)$.

В результате требуется найти линейную комбинацию факторов, называемую дискриминантной функцией, имеющую вид

$$z = \alpha_1 x_1 + \alpha_2 x_2 + \dots + \alpha_p x_p \quad (3.10)$$

где $\alpha_1, \dots, \alpha_p$ -некоторые постоянные, и отнести \mathbf{x} к W_1 , если

$$z \geq c, \quad (3.11)$$

и к W_2 , если

$$z < c, \quad (3.12)$$

где c - постоянная. Тогда задача будет сведена к определению значений $\alpha_1, \dots, \alpha_p$ и c , минимизирующих вероятность ошибочной классификации.

Если наблюдение \mathbf{x} поступило из W_1 , то величина z имеет нормальное распределение со средним

$$\zeta_1 = \sum_{j=1}^p \alpha_j \mu_{1j} \quad (3.13)$$

и дисперсией

$$\sigma_z^2 = \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^p \alpha_i \sigma_{ij} \alpha_j. \quad (3.14)$$

Аналогично для \mathbf{x} из W_2 величина z имеет нормальное распределение со средним

$$\zeta_{21} = \sum_{j=1}^p \alpha_j \mu_{2j} \quad (3.15)$$

и с той же дисперсией σ_z^2 . Надо выбрать такие $\alpha_1, \dots, \alpha_p$, при которых ζ_1 и ζ_2 были бы как можно больше удалены друг от друга относительно σ_z^2 . Для этого вводится расстояние Махаланобиса:

$$\Delta^2 = \frac{(\zeta_1 - \zeta_2)^2}{\sigma_z^2} \quad (3.16)$$

Таким образом, требуется найти коэффициенты $\alpha_1, \dots, \alpha_p$, максимизирующие Δ^2 . Такие α_i служат решением системы линейных уравнений

$$\begin{aligned} \alpha_1 \sigma_{11} + \alpha_2 \sigma_{12} + \dots + \alpha_p \sigma_{1p} &= \mu_{11} - \mu_{21} \\ \alpha_1 \sigma_{21} + \alpha_2 \sigma_{22} + \dots + \alpha_p \sigma_{2p} &= \mu_{12} - \mu_{22} \\ \dots & \\ \alpha_1 \sigma_{p1} + \alpha_2 \sigma_{p2} + \dots + \alpha_p \sigma_{pp} &= \mu_{1p} - \mu_{2p}. \end{aligned} \quad (3.17)$$

После подстановки полученных α_i в дискриминантную функцию (3.10) каждому объекту x_1, \dots, x_p ставится в соответствие значение дискриминантной функции z .

Для определения постоянной c следует выяснить, ее положение относительно двух распределений величины z (W_1 и W_2). Другими словами необходимо найти такую постоянную c , чтобы сумма вероятностей $\Pr(1|2) + \Pr(2|1)$ ошибочной классификации объекта из популяций W_1 и W_2 была минимальной. Это можно достигнуть выбором постоянной c , равноудаленной от средних, т.е.

$$c = (\zeta_1 + \zeta_2) / 2. \quad (3.18)$$

Как следует из сказанного, процедура классификации состоит в вычислении $\alpha_1, \dots, \alpha_p$, удовлетворяющих системы уравнений (3.17), оценок ζ_1 и ζ_2 , согласно (3.13) и (3.14), а также постоянной c - из формулы (3.18). Для

каждого вектора наблюдений вычисляется значение (3.10) дискриминантной функции z .

Более строгое решение задачи классификации основано на теореме Байеса. Для этого определим вначале априорную вероятность q_i как вероятность того, что объект принадлежит к популяции W_i , $i=1,2$. Предполагается, что сумма априорных вероятностей q_1+q_2 равна 1.

Условную вероятность получения некоторого вектора наблюдения \mathbf{x} равна $\Pr(\mathbf{x} | W_i)$, если известно, что объект наблюдения принадлежит к популяции W_i , $i=1,2$. А условная вероятность того, что объект принадлежит к популяции W_i при данном векторе наблюдений \mathbf{x} , равна $\Pr(W_i | \mathbf{x})$. Величины $\Pr(W_1 | \mathbf{x})$ и $\Pr(W_2 | \mathbf{x})$ являются апостериорными вероятностями. Разница между априорными и апостериорными вероятностями заключается в том, что до получения вектора наблюдений данного объекта известно, что он принадлежит к совокупности W_i с вероятностью q_i . После анализа вектора наблюдений этого объекта можно сказать, что он принадлежит популяции W_i с вероятностью $\Pr(W_i | \mathbf{x})$.

Теорема Байеса предполагает, что

$$\Pr(W_i | \mathbf{x}) = \frac{q_i \Pr(\mathbf{x} | W_i)}{q_1 \Pr(\mathbf{x} | W_1) + q_2 \Pr(\mathbf{x} | W_2)}, i = 1, 2, \quad (3.19)$$

справедливо для любого распределения величин \mathbf{x} .

Если \mathbf{x} имеет многомерное нормальное распределение $N(\mu_1, \Sigma)$ или $N(\mu_2, \Sigma)$, то $\Pr(W_1 | \mathbf{x})$ и $\Pr(W_2 | \mathbf{x})$ можно заменить соответственно на плотность распределения $f_1(\mathbf{x})$ и $f_2(\mathbf{x})$. В результате

$$\Pr(W_i | \mathbf{x}) = \frac{q_i f_i(\mathbf{x})}{q_1 f_1(\mathbf{x}) + q_2 f_2(\mathbf{x})}, i = 1, 2. \quad (3.20)$$

Байесовская процедура классификации состоит в отнесении вектора наблюдений \mathbf{x} к W_1 , если

$$\Pr(W_1 | \mathbf{x}) \geq \Pr(W_2 | \mathbf{x}),$$

и к W_2 , если

$$\Pr(W_1 | \mathbf{x}) < \Pr(W_2 | \mathbf{x}).$$

В результате объект можно отнести к популяции W_1 , если

$$(q_1 f_1(\mathbf{x})) / (q_2 f_2(\mathbf{x})) \geq 1, \quad (3.21)$$

и к W_2 , если

$$(q_1 f_1(\mathbf{x})) / (q_2 f_2(\mathbf{x})) < 1. \quad (3.22)$$

Такая процедура минимизирует ожидаемую вероятность ошибочной классификации

$$q_1 \Pr(2|1) + q_2 \Pr(1|2). \quad (3.23)$$

байесовская процедура эквивалентна отнесению \mathbf{x} к W_1 , если

$$\sum_{i=1}^p \alpha_i x_i \geq \frac{\zeta_1 + \zeta_2}{2} + \ln\left(\frac{q_2}{q_1}\right), \quad (3.24)$$

и к W_2 , если

$$\sum_{i=1}^p \alpha_i x_i < \frac{\zeta_1 + \zeta_2}{2} + \ln\left(\frac{q_2}{q_1}\right). \quad (3.25)$$

Для определения стоимости ошибочной классификации можно рассчитать величину $C(2|1)$ – стоимость потери из-за отнесения объекта из W_1 к популяции W_2 . Аналогично, $C(1|2)$ является стоимостью потери из-за отнесения W_2 к W_1 .

Процедура классификации Байеса состоит в отнесении \mathbf{x} к W_1 , если

$$\sum_{i=1}^p \alpha_i x_i \geq \frac{\zeta_1 + \zeta_2}{2} + \ln\left(\frac{q_2 C(1|2)}{q_1 C(2|1)}\right), \quad (3.26)$$

и к W_2 , если

$$\sum_{i=1}^p \alpha_i x_i < \frac{\zeta_1 + \zeta_2}{2} + \ln\left(\frac{q_2 C(1|2)}{q_1 C(2|1)}\right). \quad (3.27)$$

Такая процедура минимизирует ожидаемую стоимость ошибочной классификации

$$q_1 C(2|1) \Pr(2|1) + q_2 C(1|2) \Pr(1|2). \quad (3.28)$$

Вероятности ошибочной классификации имеют вид

$$\Pr(2 | 1) = \Phi \left(\frac{K - \frac{1}{2} \Delta^2}{\Delta} \right) \quad (3.29)$$

и

$$\Pr(1 | 2) = \Phi \left(\frac{-K - \frac{1}{2} \Delta^2}{\Delta} \right) \quad (3.30)$$

где

$$K = \ln \frac{q_2 C(1|2)}{q_1 C(2|1)} \quad (3.31)$$

а Δ^2 задается равенством (3.16) .

Процедура проверки модели подразумевает проверку адекватности модели, проверку значимости коэффициентов и соответствие их физическому смыслу поставленной задачи. Медицинские исследования обязательно предполагают также проверку модели на независимой группе. Если модель прошла проверку на контрольной группе и результаты оказались приемлемыми, то прогнозная формула считается эффективной. «Золотым стандартом» при этом является т.н. двойное, слепое рандомизированное исследование. «Двойное» - означает, что в исследовании должны принимать участие две подгруппы одного массива, одна из которых используется для построения «предсказывающего» уравнения, а другая - для «проверки» этого уравнения. В медицинских исследованиях эти подмножества, соответственно, называются «обучающая» группа и «контрольная» группа. Для определения объема подмножеств существует несколько подходов.

Метод «выбрасывать по одному наблюдению» (так называемый метод PRESS) заключается в выбрасывании некоторого одного наблюдения и построения модели на основе оставшихся. После этого отброшенное наблюдение проверяется по построенной модели. Таким образом, находят

сумму квадратов расхождений для данной модели. Исследуя различные модели можно найти «наилучшую» из всех. Аналогично можно рассматривать метод «выбрасывать по t наблюдений».

Нами использовался другой подход, основанный на идее «делить пополам». Для построения модели используется половина наблюдений, вторая половина служит для проверки предсказывающей формулы. Эту проблему исследовал R.D. Snee [269]. Он рекомендует не делить данные пополам, если не выполняется неравенство $n > 2p+1$, где n - число наблюдений, p - число параметров, получившееся в основной модели. Ряд исследований свидетельствует о том, что является эффективным деление общей совокупности наблюдений в отношении 70%:30% или 60%:40% для «обучающей» и «контрольной» групп соответственно.

«Слепым» исследование называется потому что «в идеале» исследователь, разрабатывающий способ прогноза, должен быть максимально беспристрастен и не субъективен в своих суждениях. Т.е. должен быть «слеп». Это достигается формализацией данных и абстрагированием от конкретной клинической ситуации. А рандомизация подразумевает, что набор группы больных для разработки прогноза должен быть осуществлен случайным образом.

Проверка эффективности модели осуществлялась нами методом «каскадного» контроля: сначала данные верифицировались на группе «обучения», затем на группе «контроля». При этом определялись точность, специфичность, чувствительность модели, предсказуемая ценность и достоверность прогноза, коэффициент множественной корреляции, коэффициент детерминации, критерий Фишера, ошибка аппроксимации.

Точность модели определялась по формуле [113]:

$$\text{Точность} = (\text{ИП} + \text{ИО}) / (\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛП} + \text{ЛО}) \quad (3.32)$$

Чувствительность и специфичность модели вычислялись по формулам:

$$\text{Чувствительность} = \text{ИП} * 100 / (\text{ИП} + \text{ЛО}) \quad (3.33)$$

$$\text{Специфичность} = \text{ИО} * 100 / (\text{ИО} + \text{ЛП}), \quad (3.34)$$

где ИП-истинно-положительный результат (благоприятный прогноз соответствовал благоприятному исходу);

ИО-истинно-отрицательный результат (неблагоприятный прогноз соответствовал благоприятному исходу ИМ);

ЛО-ложно-отрицательный результат (благоприятный прогноз соответствовал неблагоприятному исходу заболевания);

ЛП-ложно-положительный результат (неблагоприятный прогноз сочетался с благоприятным исходом).

Ошибка аппроксимации высчитывалась по формуле:

$$A = \frac{1}{n} \sum \left| \frac{(y - y_{\text{модельное}})}{y} \right| \cdot 100 \quad (3.35)$$

где: А- относительная ошибка аппроксимации,

у – значение измеряемой величины,

$y_{\text{модельное}}$ – модельное значение измеряемой величины,

n – число наблюдений.

Критерий Фишера определялся по формуле:

$$F = \frac{S_y^2}{S_{\text{ост}}^2}, \quad (3.36)$$

где $S_y^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}{\nu_1}$ - дисперсия величины у, $S_{\text{ост}}^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\nu_2}$ - остаточная дисперсия.

Коэффициент детерминации высчитывался по формуле (3.8) и показывал долю дисперсии группы модельных значений анализируемой величины в общей дисперсии группы наблюдения.

Группа контроля обязательно сравнивалась на однородность с группой обучения по ряду статистических критериев (в медицинских исследованиях традиционно используются *t*- критерий Стьюдента, критерии Фишера, Ван-дер-Вардена, Уилкоксона, Колмогорова-Смирнова и др.). Модель считалась пригодной к работе, если в результате двойного контроля были получены удовлетворяющие законам статистики данные. В случае неудачи проводился

поиск причин низкого качества прогнозной модели и ошибки устранялись в соответствии с изложенным ходом исследовательских работ (см. схему 1.1.).

Выработка рекомендаций на основе полученных прогностических моделей имела свои особенности. Во-первых, сама формула прогноза давала повод для разработки рекомендаций [102,115]. Во-вторых, рекомендации создавались в соответствии с правилами лечения данной болезни, уточненными с помощью прогноза. В ходе работ формировались рекомендации двух уровней: индивидуальные (применительно к единичному случаю болезни) и массовые (касающиеся организационных мероприятий по оптимизации системы лечения, реабилитации, обследования и наблюдения больных соответствующего профиля). При разработке индивидуального прогноза и рекомендаций рассчитывался не только прогностический индекс, но также и вероятность прогнозируемого события. В соответствии с полученными данными для больного выбирался оптимальный алгоритм лечебно-профилактических мероприятий (например при достоверно неудовлетворительном прогнозе трудоспособности после перенесенного инфаркта миокарда больному рекомендовалось освидетельствование МСЭ в условиях стационара, а не на поликлиническом этапе лечения). Разрабатываемая система организационных мер, использующая данные прогноза была направлена на оптимизацию терапии и минимизацию затрат на проведение лечебно-профилактических мероприятий.

Как показали исследования, единый методический подход и эффективное сочетание многообразия используемой информации с компьютерной обработкой позволяют выделять из широкого спектра полученных данных наиболее результативные и с максимальной рациональностью использовать их в синтезе прогностических формул. Таким образом, сочетание качественного медицинского обследования и использования высоких технологий: достижений информатики и прикладного математического моделирования, (конвергирующее специальные знания различных дисциплин), позволяет выйти на качественно новый уровень медицинского прогнозирования и во многом с

новых позиций подходить к решению задач научного прогноза при инфаркте миокарда.

ГЛАВА 4. ПРОГНОЗ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА, ОСНОВАННЫЙ НА ОБРАБОТКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ НАГРУЗОЧНЫХ ПРОБ

Как было сказано выше, качественное определение *prognosis quoad vitam* крайне необходимо при ИМ, страдании, ассоциированном с высокой смертностью и жизнеугрожающими последствиями и осложнениями. Актуальность качественного определения *prognosis quoad vitam* вытекает из настоятельной необходимости синтеза при данном типе медицинского прогнозирования как можно более точных математических моделей, так как речь идет об определении перспектив сохранения жизни пациента. Вместе с тем, рассматриваемый тип прогнозирования отличается и достаточно высокой сложностью, так как имеет дело с одной стороны - большим количеством разнонаправленных и трудно поддающихся учету факторов, а с другой стороны – с «экзогенными» переменными, нарушающими «структуру» системы. Однако, несмотря на имеющиеся трудности, в ходе описываемых в монографии исследований были созданы методики определения *prognosis quoad vitam*, показавшие приемлемые результаты при проверке их эффективности на проверочных статистических массивах.

Современные руководства по ИМ [149,221] при определении прогноза при ИМ ориентированы преимущественно на инвазивные, высокотехнологичные и дорогостоящие методики исследования (электрофизиологическое исследование, коронарография, вентрикулография и т.д.) [136], что не всегда возможно в практических условиях. В связи с этим особое значение приобретает разработка простых, неинвазивных способов прогноза при ИМ.

Как было сказано выше, большинством исследователей признается несомненная прогностическая значимость нагрузочного тестирования при ИМ, что представляется хорошо обоснованным и аргументированным, поскольку весь комплекс информации о больном имеет интегральное количественное отображение в результатах тредмилметрии или велоэргометрии (ВЭМ),

которые характеризуются конкретными и точными математическими величинами [6,8,55,67,94,119].

Логично предположить также, что анализ двух последовательно выполняемых в специализированном стационаре нагрузочных проб ("ранняя" и "поздняя" ВЭМ) будет иметь большую информативную ценность, чем оценка наиболее часто выполняемой в ряде больниц и центров одной ("поздней") ВЭМ, проводимой, как правило, перед выпиской больного из стационара, тем более, что результаты "ранней" ВЭМ (РВЭМ) также имеют прямую корреляцию с отдаленными исходами ИМ [72,102].

Кроме того, известно, что в последнее время, наряду с уже ставшей традиционной при ИМ ВЭМ перед выпиской больного из стационара, в ряде клиник и центров разработаны и активно внедряются новые нагрузочные тесты, результаты которых хорошо коррелируют с исходами ИМ и, в перспективе, могли бы быть использованы при создании систем прогноза. Одна из таких нагрузочных проб, названная ее разработчиком Б.Л.Мультановским гравиметрической пробой [94], выгодно отличается, в силу своих особенностей, от других ранних тестов высокой безопасностью, точностью расчета, удобством в выполнении, низкой травматичностью, достоверной корреляцией с отдаленным исходом ИМ, что делает возможным использовать ее для прогнозирования [68,94].

В основу пробы положена работа, выполняемая против силы тяжести (гравитационной силы), которая, как известно, имеет постоянную константу ускорения и, благодаря этому, обладает высокой точностью при расчетах. Аппарат для ГП, представляет из себя устройство, состоящее из блока, снабженного зажимом для прикрепления к кровати, тросика и груза, подбираемого индивидуально (3-4 кг). Работа по подъему и опусканию груза производится больным в положении «лежа» на кровати с приподнятым на 20-30 градусов головным концом. Проба выполняется в течение 3-х минут с начальной скоростью 10-20 раз в мин (в зависимости от возможностей больного, высота подъема груза определяется во время пробных движений).

Далее записываются и оцениваются по общепринятым правилам параметры ЭКГ и показатели гемодинамики. Рост нагрузки производится как за счет увеличения числа движений, так и за счет роста массы груза. Показатели прекращения роста нагрузки - соответствуют нормативам, применяемым при проведении ВЭМ [94].

Объединение нескольких нагрузочных проб, выполняемых на различных этапах стационарного ведения больного ИМ в единую, связанную общим методическим подходом, систему представлялось оправданным как для обеспечения эффективности адекватного контроля реакции инфарцированного миокарда на проводимое лечение, так и в целях реализации возможности управления терапией на всем протяжении стационарного лечения ИМ. Кроме того, использование хронометрированной объективизированной информации о темпах динамики реадaptационных способностей сердца позволяет получать качественно новые знания о прогнозе дальнейшего развития болезни.

Таким образом, в соответствии с разработанной системой динамического нагрузочного тестирования [72,102] у больных на 7-10 день ИМ выполнялась оригинальная малотравматичная гравиметрическая проба и дважды проводилась ВЭМ по методике с непрерывной ступенеобразно возрастающей нагрузкой; РВЭМ выполнялась на 12-20 день ИМ, ВЭМ перед выпиской больного из стационара (ВЭМ-II) осуществлялась на 25-40 день болезни .

При этом РВЭМ и имела в нашей модификации свои отличительные особенности:

1.Учитывая психологический статус больного [134] при проведении РВЭМ а также ГП особенно большое значение придавалось контакту с больным, «словесной асептике» [75] при разговоре с ним.

2.Признавая исходную нагрузку 25 вт чрезмерной для больных в раннем периоде ИМ использовался следующий вариант последовательности нагрузок : 12,5-25-37,5-50 вт [94].

3.Учитывая, что доказательства коронарной недостаточности уже имелись в анамнезе больного, перенесшего ИМ, косвенные признаки коронарной

недостаточности переставали расцениваться как таковые и переходили в разряд прямых признаков. Таким образом, диагностически значимыми признавались как прямые, так и косвенные признаки ИМ.

Велоэргометрия перед выпиской из стационара (ВЭМ) у больных ИМ осуществлялась по стандартной ступенеобразной нарастающей методике в положении «сидя» со снятием ЭКГ в отведениях по Небу. Схема дозирования нагрузок была следующей : 25-50-75-100 Вт Продолжительность каждой ступени нагрузки составляла 3 мин.

До и после проведения теста с физической нагрузкой регистрировалась ЭКГ в течение 15 секунд на каждой ступени нагрузки и на 1,2,3,5,7,10 и 20 минуте отдыха и далее до исчезновения вызванных нагрузкой патологических изменений. АД и ЧСС определялись до нагрузки, в конце каждой ступени нагрузки и в восстановительный период.

Критериями прекращения нагрузочного теста во всех рассматриваемых случаях были :

- 1). Достижение частоты сердечных сокращений 120 и выше в мин.
- 2). Развитие приступа стенокардии с изменениями на ЭКГ и без них.
- 3). Появление усталости, одышки, слабости, дискомфорта.
- 4). Патологические изменения уровня АД. Снижение систолического АД на 20 мм.рт.ст. и более при нагрузке или отсутствие повышения такового при увеличивающейся нагрузке, повышение систолического АД до 200 мм.рт.ст. и выше, а диастолического – до 120 мм.рт.ст и выше.
- 5). Изменения на ЭКГ : горизонтальное или косонисходящее снижение сегмента ST на 1 мм и более с продолжительностью горизонтального отрезка не менее 0,08 сек, подъем сегмента ST на 1 мм и более, появление пароксизма желудочковой или наджелудочковой тахикардии, частой (не менее 5 экстрасистол в 1 мин) экстрасистолии, блокады ножек пучка Гиса, появление косвенных признаков ишемии миокарда.
- 6). Отказ больного от дальнейшего выполнения пробы в силу субъективных причин.

При проведении нагрузочного теста по известным формулам рассчитывались следующие параметры:

1. *Мощность достигнутой нагрузки* рассчитывалась по формуле:

$$A = A1 + A2 \times \frac{T}{3}, \quad (4.1)$$

где: A – выполненная нагрузка; $A1$ – нагрузка предыдущей ступени; $A2$ – нагрузка последней ступени; T – время проведения последней ступени нагрузки (в случае, если она не равнялась 3 мин, т.е. была прекращена в силу субъективных или объективных причин) [67,102].

2. *Хронотропный резерв сердца (ХРС)* определялся по формуле :

$$\text{ХРС} = \text{ЧСС}_{\text{макс}} - \text{ЧСС}_{\text{сисх}} \text{ (уд/мин)}, \quad (4.2)$$

где: $\text{ЧСС}_{\text{макс}}$ – максимальная, зарегистрированная ЧСС; $\text{ЧСС}_{\text{сисх}}$ – исходная ЧСС [7].

3. *Инотропный резерв сердца (ИРС)* определялся по формуле:

$$\text{ИРС} = \text{АД}_{\text{макс}} - \text{АД}_{\text{мин}} \text{ (мм.рт.ст.)}, \quad (4.3)$$

где: $\text{АД}_{\text{макс}}$ – максимальное зарегистрированное систолическое артериальное давление; $\text{АД}_{\text{мин}}$ – минимальное зарегистрированное систолическое артериальное давление [77].

4. *Двойное произведение (ДП)* определялось по формуле :

$$\text{ДП} = \text{ЧСС} \times \text{АД} / 100, \quad (4.4)$$

где: ЧСС – число сердечных сокращений на высоте нагрузки; АД – систолическое артериальное давление на высоте нагрузки [7,258].

5. Разработанный нами оригинальный показатель *-произведение резервов (ПР)* - определялся по формуле :

$$\text{ПР} = \text{ХРС} \times \text{ИРС} / 10, \quad (4.5)$$

где ИРС – инотропный резерв сердца; ХРС – хронотропный резерв сердца.

Как было показано [67], данный показатель обладает более высокой информативностью, чем традиционно применяемый индекс «двойное произведение», в частности, он лучше, чем «двойное произведение»

коррелирует с тяжестью состояния больного ИБС и функциональным классом постинфарктной стенокардии.

6. *Индекс энергетических затрат на величину выполненной работы* [77], определяемый по формуле : $ИЭЗ = ДП : ОВР$, где: ИЭЗ- индекс энергозатрат на единицу выполненной работы, ДП –двойное произведение, ОВР – объем выполненной работы
7. *Экономичность работы сердца* [87] определялась по формуле $ЭР = ДП : ДМН$, где ЭР – экономичность работы сердца, ДП – двойное произведение, ДМН – достигнутая мощность нагрузки.
8. *Коэффициент расходования резервов миокарда* [140] рассчитывался как частное от деления прироста двойного произведения на объем выполненной работы в килограммометрах.
9. *Индекс давление –пульс* [38] вычислялся путем деления величины среднего гемодинамического давления на достигнутую в ходе выполнения пробы ЧСС.
10. *Индекс Ватт-пульс* [47] определялся как отношение мощности последней ступени нагрузки (вт) к максимально достигнутой в ходе выполнения пробы ЧСС. Определялась и обратная величина:
11. *Пульсовая стоимость работы* [47] – отношение максимальной достигнутой в ходе выполнения пробы ЧСС (уд/мин) к мощности последней ступени нагрузки (вт).
12. *Показатель пульсового предела толерантности* рассчитывался как процентное отношение реально достигнутой ЧСС к его предельному значению [107].

При разработке методики прогноза при ИМ были использованы результаты наблюдений 139 случаев ИМ. В качестве прогнозируемого явления было взято наличие повторного ИМ и (или) внезапной «коронарной» смерти в течение года наблюдения после перенесенного ИМ. Изучались и анализировались данные больных с доказанным по критериям ВОЗ (1978) ИМ, мужчин трудоспособного возраста, поступивших в палату интенсивной

терапии с диагнозом ИМ в течение не более чем 12 часов от начала ангинозного приступа и проходивших в дальнейшем стационарное лечение. Из исследования исключались больные, страдавшие СД, почечной и печеночной недостаточностью. Диагностика ИМ строилась на критериях ВОЗ (Женева, 1978) – клинических, электрокардиографических, энзимологических. Диагноз устанавливался в течение 6 часов с момента поступления в стационар. Всем больным на госпитальном этапе проводилась общепринятая (традиционная) терапия нитратами, анальгетиками, гепарином, аспирином. При необходимости терапия дополнялась антигипертензивными, антиаритмическими средствами, диуретиками, сердечными гликозидами, ингибиторами ангиотензин-конвертирующего фермента и др.

Анализировались как клинические параметры («величина» очага некроза, наличие осложнений ИМ, ФК постинфарктной стенокардии и др.), так и динамика основных показателей нагрузочного теста по мере проведения серии последовательно выполняемых нагрузочных проб, объединенных в единую, запатентованную систему [67,72,102].

Возраст больных равнялся $48,27 \pm 0,64$ (колебался в пределах от 28 до 60 лет). У 37,41% пациентов группы был зарегистрирован мелкоочаговый инфаркт миокарда (без зубца Q), у 62,58% крупноочаговый инфаркт (типа “Q-vawed”); в том числе у 25,17% больных – трансмуральный (с зубцом QS). Передний инфаркт отмечался у 51,8% больных I группы, задний - у 48,2% больных. Наличие ранее перенесенного инфаркта (постинфарктный кардиосклероз) было зафиксировано у 8,6% больных. Осложнения в «раннем» периоде инфаркта (первая половина стационарного лечения- 15 и менее дней) отмечались у 15,8% больных, в позднем периоде (вторая половина стационарного лечения) – у 8,6%. У большинства больных группы (48,92%) отмечался III ФК стенокардии, у 38,84% - II ФК, у 9,35% - IV ФК, меньше всего больных имели I ФК (2,87%). Недостаточность кровообращения I степени была у 59,71% больных, IIА степени – у 35,97%, IIБ степени – у 2,87% больных. 47,49% больных страдало артериальной гипертонией той или иной степени тяжести.

За всеми больными в постгоспитальный период (в течение года после перенесенного ИМ) осуществлялось динамическое наблюдение в специализированной поликлинике кардиологического диспансера. Для контроля состояния больных среди них распространялись письменные анкеты, осуществлялось их активное посещение на дому. Часть больных была опрошена путем анкетирования по телефону. В случае смерти больного опрашивались ближайшие родственники, оценивались данные патологоанатомического вскрытия, свидетельств о смерти.

Большинство обследованных больных (78,41%) восстановили трудоспособность полностью (42,44%) либо частично (с определением III группы инвалидности) – 35,97%. 30 больным (21,58%) была определена II группа инвалидности. Перенесли повторный ИМ в течение года 13 больных (в т.ч. – 5 человек – будучи «выписаны к труду»). Умерло в течение года 6 человек (4,31% обследованных). При этом 2 человека из группы с *exitus letalis* умерли от острой коронарной недостаточности уже возобновив трудовую деятельность.

В соответствие с целями и задачами исследования, среди больных было выделено 2 подгруппы больных (подгруппа «обучения» и подгруппа «контроля») с использованием метода случайной выборки. Подгруппы были статистически сравнены по критерию Стьюдента. При этом было выяснено, что они были однородны по основным клинико-инструментальным показателям, что дало возможность использовать результаты исследования для разработки системы прогнозирования, позволяющей управлять терапией и осуществлять «обратную связь» в ходе клинического ведения больных ИМ.

В начале исследований были определены коэффициенты корреляции между каждым из рассчитываемых при проведении нагрузочных пробы параметров и отдаленным исходом заболевания. При этом было выяснено, что в большинстве случаев удовлетворяющие предъявляемым требованиям коэффициенты корреляции с исходом ИМ (как в плане определения *prognosis quoad vitam* так и *prognosis quoad laborem*) обладали следующие переменные:

достигнутая мощность нагрузки, объем выполненной работы, ЧСС на «высоте» пробы, двойное произведение (индекс Робинсона), произведение резервов а также суммарное смещение сегмента ST, которые и решено было использовать при создании ПИ. Остальные параметры нагрузочной пробы обладали недостаточной корреляцией с исходом ИМ, в связи с чем от их использования при дальнейших расчетах решено было отказаться.

В ходе предварительного анализа фактического материала при помощи критерия Колмогорова-Смирнова было выяснено, какие из анализируемых факторов подчиняются нормальному (гауссовскому) закону распределения (в частности, показатели возраста, ЧСС на высоте нагрузки и ДП при проведении «ранней» ВЭМ и ВЭМ при выписке больного из стационара, а также некоторые другие переменные подчинялись закону нормального распределения). Полученные сведения использовались при построении разрабатываемых прогнозных методик.

При структуризации и формализации имеющейся информации для каждой из переменных был определен ее тип (переменная непрерывная, дискретная, ранговая, номинальная, бинарная), построено структурное дерево.

В таблице 4.1. приведены сведения о круге характеристик, используемых в создании прогностических методов.

Таблица 4.1.

Описание переменных, характеризующих состояние больного и исход заболевания.

Переменная	Название переменной	Тип переменной	Единицы Измерения
X1	Возраст	Непрерывная	Годы
X2	Характеристика инфаркта	Ранговая	Баллы
X3	Локализация очага некроза	Номинальная	Баллы
X4	Постинфарктный кардосклероз	Номинальная	Баллы
X5	Наличие осложнений в остром периоде	Номинальная	Баллы
X6	Наличие осложнений в позднем периоде	Номинальная	Баллы
X7	Наличие гипертонической болезни или симптоматических гипертоний	Номинальная	Баллы
X8 ₁	ГП. Достигнутая мощность нагрузки	Непрерывная	Ватты
X8 ₂	ГП. Достигнутая ЧСС	Непрерывная	Удары в минуту
X8 ₃	ГП. Двойное произведений	Непрерывная	единицы
X8 ₄	ГП. Произведение резервов	Непрерывная	единицы
X8 ₅	ГП. Суммарное смещение сегмента ST	Ранговая	Миллиметры
X9 ₁	ВЭМ1. Достигнутая мощность нагрузки	Непрерывная	Ватты
X9 ₂	ВЭМ1. Достигнутая ЧСС	Непрерывная	Удары в минуту
X9 ₃	ВЭМ1. Двойное произведений	Непрерывная	Единицы
X9 ₄	ВЭМ1. Произведение резервов	Непрерывная	Единицы
X9 ₅	ВЭМ1. Суммарное смещение сегмента ST	Ранговая	Миллиметры
X10 ₁	ВЭМ2. Достигнутая мощность нагрузки	Непрерывная	Ватты
X10 ₂	ВЭМ2. Достигнутая ЧСС	Непрерывная	Удары в минуту
X10 ₃	ВЭМ2. Двойное произведений	Непрерывная	единицы
X10 ₄	ВЭМ2. Произведение резервов	Непрерывная	единицы
X10 ₅	ВЭМ2. Суммарное смещение сегмента ST	Ранговая	Миллиметры
Y1	prognosis guoad laborem	Номинальная	Баллы
Y2	prognosis guoad vitam	Номинальная	Баллы

Как видно из таблицы, данные о больных ИМ были формализованы и структурированы в соответствии с задачами прогнозирования. Для каждого, принимаемого во внимание, параметра были определены его «верхнее» и «нижнее» значение, тип и характеристика анализируемой переменной. Для

создания прогнозных методик были использованы методы корреляционного анализа, множественной регрессии, дискриминантного анализа, статистические методы принятия решений, логико-комбинаторные методы.

Первая часть исследований касалась определения prognosis quoad laborem для лиц, перенесших инфаркт миокарда на основании обработки результатов серии нагрузочных проб.

Первые расчеты были проведены для ГП. Разработанная формула прогноза имела вид:

$$Y_1 = -1,14 + 0,09X_8 + 0,03X_2 - 1,05X_5 + 0,003X_1 \quad (4.6),$$

где Y_1 – ПИ, предсказывающий восстановление трудоспособности по результатам ГП;

X_8 - достигнутая мощность нагрузки при проведении ГП (вт);

X_2 - ЧСС на высоте выполняемой нагрузки (уд в мин);

X_5 - суммарное смещение сегмента ST при выполнении ГП (мм);

X_1 – возраст больного (годы).

При проверке прогнозной модели на «контрольной» группе больных было выяснено, что использование результатов ГП для оценки прогноза восстановления трудоспособности было недостаточно эффективным (точность -53,57%, чувствительность – 38,46%, специфичность – 66,66%). При обработке результатов «ранней» ВЭМ, выполняемой на 12-20 день стационарного лечения была построена регрессионная модель, отражающая зависимость между клинико-велоэргометрическими параметрами и выходом больного на инвалидность в течение года после перенесенного ИМ:

$$Y_2 = 1,42 + 0,19X_5 + 0,11X_7 - 0,01X_9 + 0,06X_9_5, \quad (4.7)$$

где Y_2 – ПИ, определяющий вероятность восстановления трудоспособности после ИМ;

X_5 - наличие осложнений в «раннем» периоде стационарного лечения (баллы);

X_7 – наличие артериальной гипертензии (баллы);

X_9 - величина достигнутой мощности нагрузки при проведении РВЭМ (вт);

X_9 - суммарное смещение сегмента ST при проведении РВЭМ (мм).

Для определения «критического» уровня индекса (или той «границы», при достижении которой можно говорить об изменении прогноза с «позитивного» на «негативный») использовалась формула :

$$M_{cp} = \frac{M_1 + M_2}{2}, \quad (4.8)$$

где M_{cp} - «разделительное» значение индекса;

M_1 - математическое ожидание индекса в подгруппе с опытно установленным «благоприятным» исходом ИМ;

M_2 – математическое ожидание индекса в подгруппе с опытно установленным «неблагоприятным» исходом ИМ.

При проверке эффективности этого ПИ на «контрольной» группе больных, было выяснено, что точность ПИ составила 67,85%, чувствительность –69,23%, специфичность – 66,66%. Несмотря на то, что полученные результаты были выше, нежели у ПИ, основанного на обработке результатов гравиметрической пробы (ГП), они, тем не менее, все же были недостаточны для качественного определения прогноза восстановления трудоспособности у больного, перенесшего ИМ.

Следующим этапом исследования было создание ПИ, основанного на результатах самой последней из проводимых нагрузочных проб – ВЭМ перед выпиской больного из стационара (проводилась, как правило, на 24-35 день ИМ).

Модель прогноза в этом случае имела вид :

$$Y_3 = 1,96 - 0,007X_{10_1} - 0,00005X_{10_4} + 0,053X_{10_5}, \quad (4.9)$$

где Y_3 – ПИ, ориентированный на определение prognosis quoad laborem после перенесенного ИМ;

X_{10_1} - достигнутая мощность нагрузки при ВЭМ перед выпиской больного из стационара;

X_{10_4} - произведение резервов при ВЭМ перед выпиской больного из стационара;

X_{10_5} - суммарное смещение сегмента ST при ВЭМ перед выпиской больного из стационара.

Информативность индекса была проверена на «контрольной» подгруппе больных. При этом точность прогноза равнялась 71,42%, чувствительность – 69,23%, специфичность – 73,33% .

Таким образом, информативность прогноза повышалась к концу стационарного этапа лечения. В дальнейшем был сконструирован алгоритм прогноза, представленный на рисунке 4.4. Как следует из рисунка, первый, предварительный, прогноз восстановления трудоспособности делался при проведении ГП на 7-10 день лечения ИМ; при этом, в зависимости от значения ПИ определялся либо «положительный» (или «позитивный» т.е. предсказывающий восстановление трудоспособности) прогноз ИМ, либо «отрицательный» (или «негативный», предсказывающий инвалидизацию больного), либо т.н. «неопределенный» прогноз, т.е. такое состояние объекта, при котором дать прогноз на настоящей стадии обследования больного не представляется возможным. На рисунке 4.4. «позитивный», «негативный» и «неопределенный» прогнозы обозначены соответственно как варианты А, В и С. В дальнейшем (на 12-20 день ИМ), в соответствие с алгоритмом исследования, проводилась «ранняя» ВЭМ». При этом рассчитывался ПИ Y_2 по формуле

(4.7). При этом в зависимости от значения ПИ Y_2 также определялся «положительный», «отрицательный» или «неопределенный» прогноз восстановления трудоспособности после перенесенного ИМ (варианты А, В и С). Заключительным этапом исследования был расчет ПИ Y_3 по результатам ВЭМ перед выпиской больного из стационара. При этом также определялось качество получаемого прогноза: «положительный» или «благоприятный» (вариант А), «отрицательный» или «неблагоприятный» (вариант В) и «неопределенный» (отказ от прогнозирования или вариант С).

Преимуществом описанного прогностического алгоритма была возможность в масштабе реального времени контролировать реадaptационные возможности инфарцированного миокарда на всем протяжении стационарного этапа лечения ИМ со своевременной коррекцией (исходя из полученных в ходе расчетов результатов) врачебного воздействия при лечении ИМ.

Сопоставляя теоретические результаты с истинными, полученными в ходе годовичного наблюдения за больными группы «обучения» с фиксацией исхода трудоспособности больного, данными, определялась принадлежность того или иного случая наблюдения к одной из двух популяций: к популяции больных с «благоприятным» исходом и популяции больных с «неблагоприятным» исходом. Затем проводилась аппроксимация нормальным распределением значений прогностического индекса для каждой из популяций. При этом вычислялись в каждой популяции средние значения M_1, M_2 и стандартные отклонения σ_1, σ_2 . По каждому из предложенных ПИ для подгруппы больных, утративших трудоспособность, была построена функция распределения

$F_2(x) = \int_{-\infty}^x N(M_2, \sigma_2) dx$, а для подгруппы больных возобновивших трудовую

деятельность построена вторая функция распределения $F_1(x) = 1 - \int_{-\infty}^x N(M_1, \sigma_1) dx$,

где $N(M, \sigma)$ - нормальное распределение, M_1, M_2 - средние значения, σ_1, σ_2 - стандартные отклонения. При этом разность $F_3(x) = 1 - [F_1(x) + F_2(x)]$ определяла отказ от прогнозирования при зафиксированных при описанных расчетах

значениях ПИ на текущем этапе исследования. На рисунках 4.2.-4.3. представлены графики функции распределения вероятности «благоприятного», «неблагоприятного» и «неопределенного» исхода ИМ в зависимости от значения прогностического индекса. Следует отметить, что по каждому из представленных графиков можно определить вероятность того или иного исхода (в плане восстановления трудоспособности после перенесенного ИМ) на различных этапах комплексной системы нагрузочного тестирования для каждого конкретного больного. При этом точки пересечения графика «неопределенного» прогноза с графиком «благоприятного» прогноза (точка а) а также точка пересечения графика «неопределенного» прогноза с графиком «неблагоприятного» прогноза (или точка б) считались «разграничительными» или «контрольными».

Таким образом, если значение прогностического индекса попадало в интервал $(0,a)$, то прогноз расценивали как «благоприятный», а если значение прогностического индекса принимало значение больше или равное b , то прогноз расценивали как «неблагоприятный». Если же модельное значение того или иного ПИ располагалось в интервале (a,b) , где вероятность «неопределенного» исхода выше, чем вероятности «благоприятного» и «неблагоприятного» исходов, то прогноз считался «неопределенным», т.е. свидетельствующим о том, что на текущем этапе исследования от прогнозирования по используемой методике следует отказаться.

Как видно из рисунков, «расстояние», в пределах которого фиксируется «неопределенный» прогноз восстановления трудоспособности после перенесенного ИМ, «сужается» по мере проведения очередных этапов комплексной системы оценки реадaptации к физическим нагрузкам, что совпадает с известным мнением о том, что прогноз трудоспособности определенный в конце стационарного этапа лечения ИМ точнее, нежели прогноз, данный в начале лечения ИМ. При этом в случае, если значение прогностического индекса попало в интервал (a,b) , от прогнозирования на текущем этапе исследования следует отказаться.

Информативность предложенного прогностического алгоритма была проверена на «контрольной» группе больных, сравненной с группой «обучения». При этом для каждого наблюдаемого больного ИМ были сопоставлены значения ПИ Y_1 , Y_2 , Y_3 и определено общее направление «прогнозного вектора» или «тренд» системы прогноза в ту или иную сторону в каждом конкретном случае. Точность системы такой прогноза составила 84%, чувствительность – 90,9%, специфичность – 78,57%, что является приемлемым результатом для прогностических систем подобного рода (таблица 4.2).

Таблица 4.2. Сравнение эффективности различных методов прогноза трудоспособности после инфаркта миокарда

	ПИ Y_1 (рассчитываемый по данным ГП)	ПИ Y_2 (рассчитываемый по данным «ранней» ВЭМ)	ПИ Y_3 (рассчитываемый по данным ВЭМ перед выпиской из стационара)	Результаты комплексного использования ПИ Y_1 , Y_2 , Y_3 по разработанному алгоритму
Точность, %	53,57	67,85	71,42	84
Чувствительность, %	38,46	69,23	69,23	90,9
Специфичность, %	66,66	66,66	73,33	78,57

Таким образом, комплексно оцененная суммарная информативность трех ПИ, основанных на результатах трех последовательно выполняемых нагрузочных тестов, оказалась выше, нежели у каждого из указанных ПИ, взятых по отдельности. В результате: комплексно-системный подход к существующей проблеме и интегральная оценка полученных данных, позволившая свести результаты исследований в единую информационно-

аналитическую систему, значительным образом повысили эффективность прогноза при ИМ.

К сказанному следует добавить, что, помимо выполнения прогнозной функции, предложенная система также позволяет контролировать эффективность лечения на всем протяжении стационарного периода ведения больного и “управлять” проводимой терапией. Общий алгоритм врачебного воздействия исходя из динамически определяемых значений предложенных ПИ на протяжении лечения в стационаре представлен на рис. 4.5. Как видно из рисунка, исходя из сделанного (с помощью разработанной системы нагрузочного тестирования) на каждом этапе обследования прогноза, врач способен, используя разработанный алгоритм, корректировать проводимое лечение, эффективно воздействуя на отдаленный исход заболевания за счет реализации эффекта «обратной связи» (т.н. «эффект Эдипа»). Так, при определении ПИ Y_1 (рассчитывается по результатам ГП на 7-10 день болезни), принципиально существуют три возможных «ответа» на полученные (в результате определения прогноза) новые знания об адаптационных возможностях миокарда. При «положительном» прогнозе рекомендуется внутрибольничное «расширение» двигательного режима, сокращение сроков прохождения основных этапов реабилитации (на схеме указанное решение обозначено буквой «У» - «ускорение» лечебно-реабилитационных мероприятий). При «негативном» прогнозе рекомендуется ограничение режима двигательных нагрузок, «усиление» терапии, пролонгация реабилитационных этапов (на схеме данный вариант обозначен буквой «Щ» - «щадящий» режим). При «неопределенном» прогнозе рекомендуется придерживаться «стандартной» схемы ведения больного ИМ (на схеме указанный вариант обозначен буквой «С» - «стандартное» или «традиционное» ведение больного). Следующий ПИ (Y_2) рассчитывается на 12-20 день ИМ по результатам прохождения второго этапа системы динамического нагрузочного тестирования - «ранней» ВЭМ. При этом возможны 9 сочетаний возможных состояний ПИ Y_1 и Y_2 , исходя из которых врач также может эффективно влиять

на лечебно-реабилитационный процесс, «усиливая» или «ослабляя» терапевтическое воздействие. Следующее прогнозирование осуществляется на 24-35 день болезни по результатам ВЭМ перед выпиской больного из стационара (ПИ Y_3). При этом, по разработанному алгоритму определяется общий прогноз, на основании которого рекомендуется тот или иной режим реабилитации больного на последующих (санаторно-курортном и поликлиническом) этапах ведения больного ИМ.

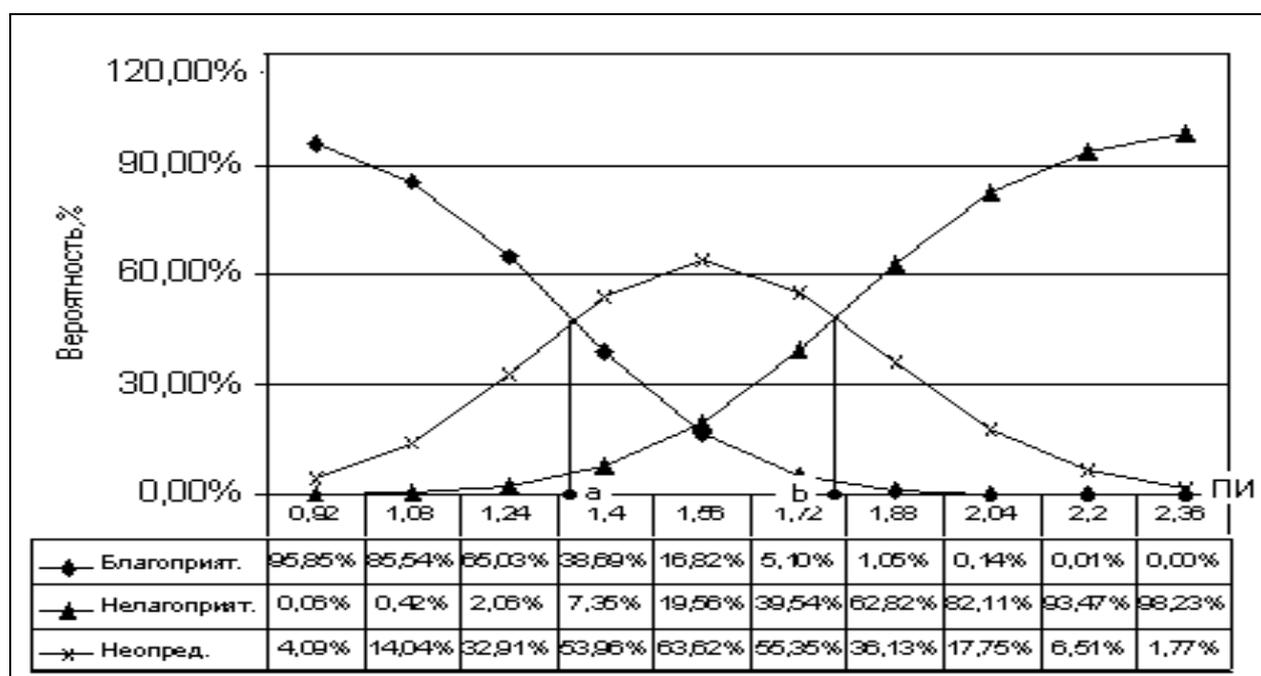


Рис. 4.1. Вероятности благоприятного, неблагоприятного исхода и неопределенного прогноза для прогностического индекса Y_1

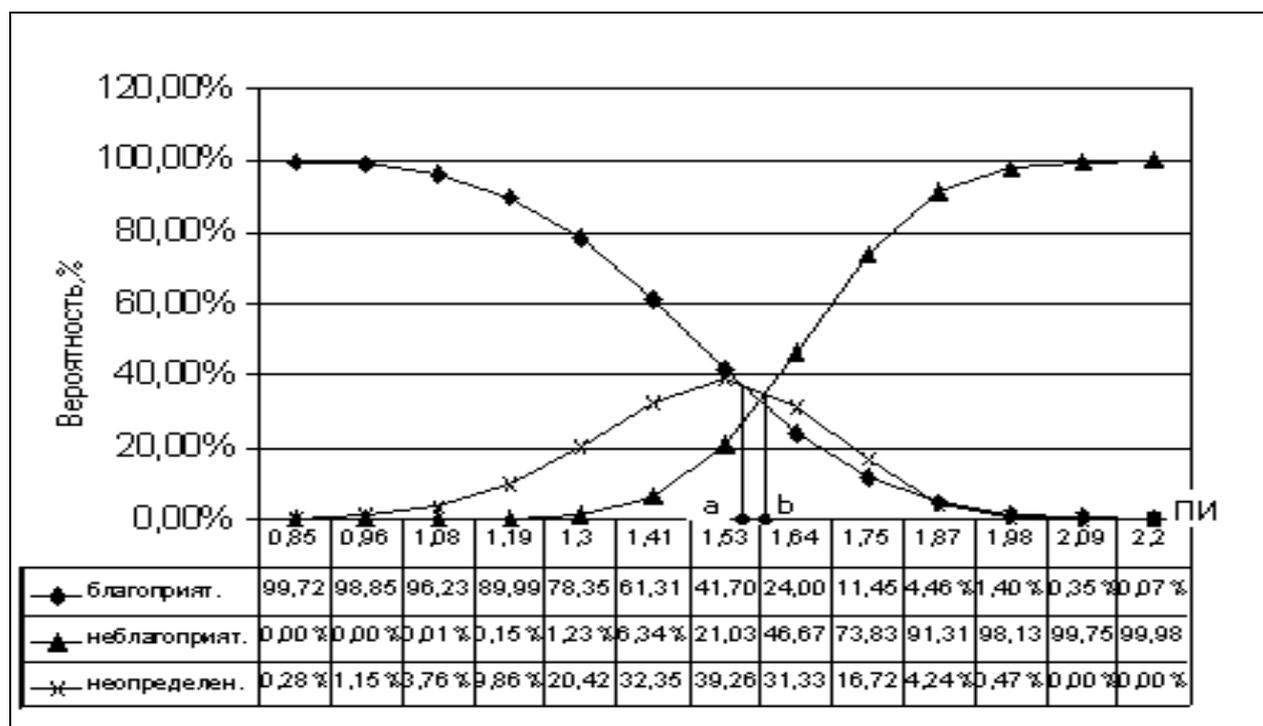


Рис. 4.2. Вероятности благоприятного, неблагоприятного исхода и неопределенного прогноза в зависимости от значения прогностического индекса Y_2

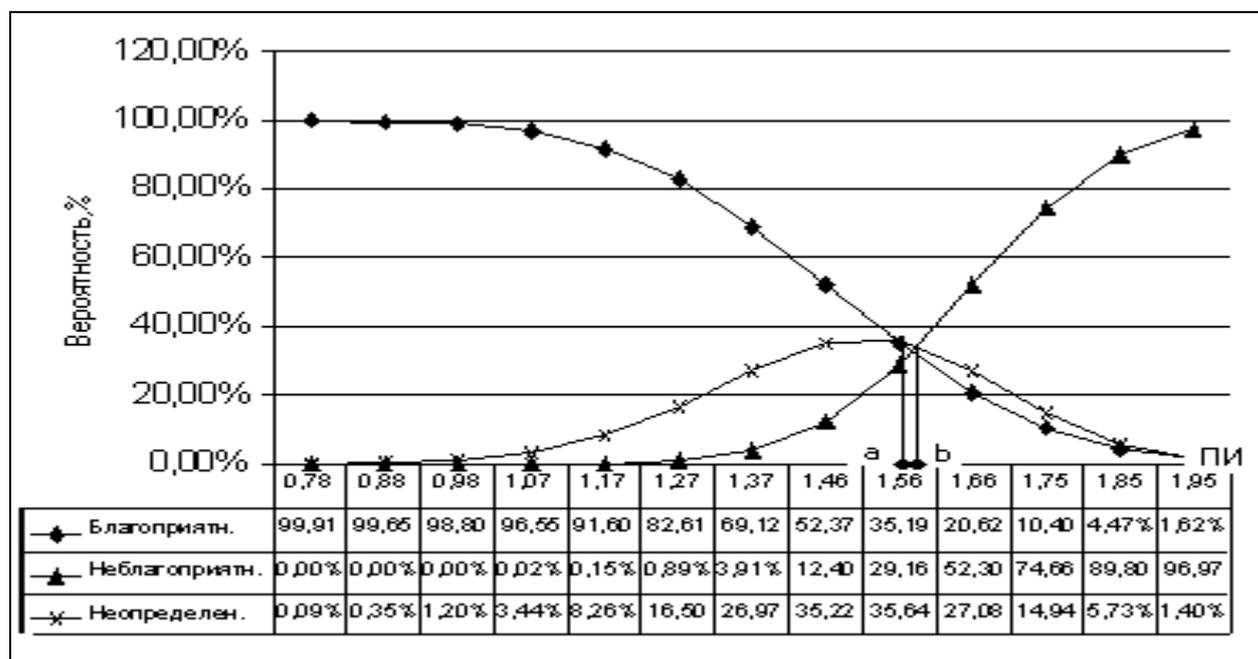


Рис.4.3. Вероятности благоприятного, неблагоприятного исхода и неопределенного прогноза в зависимости от значения прогностического индекса Y_3

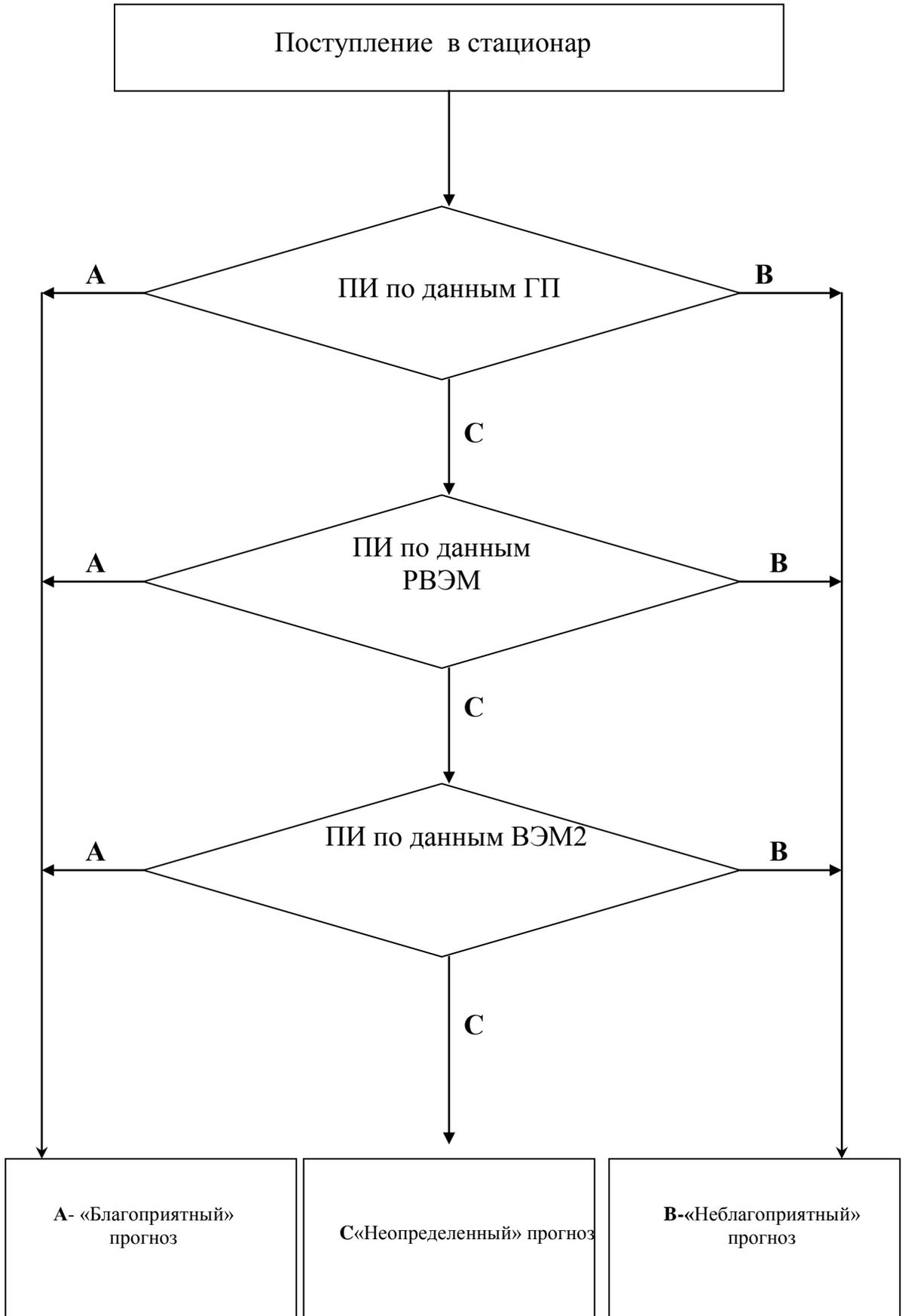


Рисунок 4.4 Общий алгоритм модели прогноза при инфаркте миокарда, основанный на анализе данных системы нагрузочных тестов

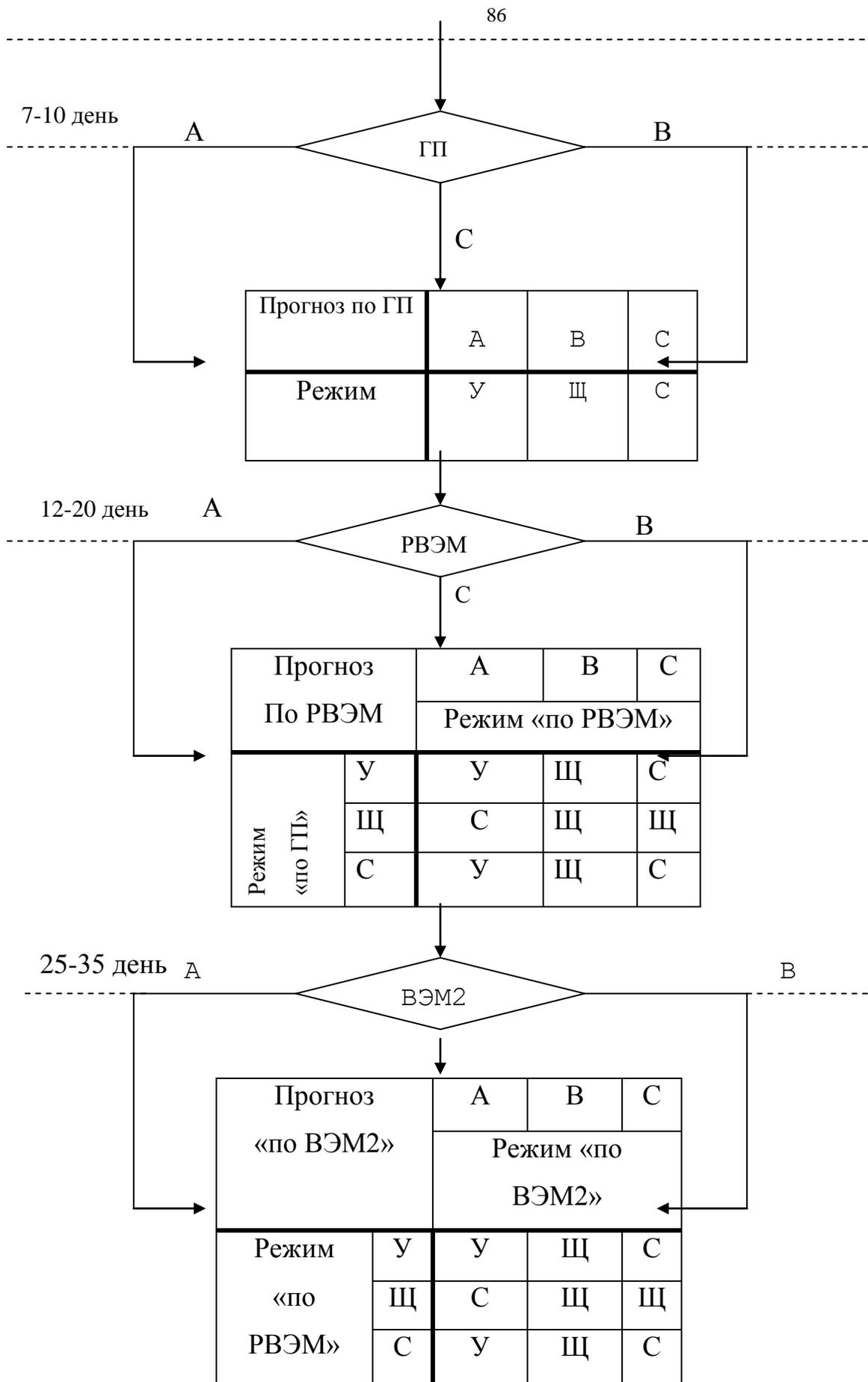


Рисунок 4.5. Алгоритм управления терапией при ИМ исходя из данных предложенной прогностической системы

Дополнительно для поиска математической величины, отражающей результаты двух последовательно выполняемых ВЭМ («ранней» и «поздней» ВЭМ), была сформирована группа больных (50 человек), результаты исходов ИМ в отношении восстановления трудоспособности и особенностей течения болезни которых были известны. 27 из них возобновили трудовую деятельность в течение года после перенесенного ИМ, у остальных 23 человек исход ИМ в отношении восстановления трудоспособности был неблагоприятен: у пяти человек была определена III группа инвалидности, у 18 – II группа инвалидности. Была проанализирована динамика 14 параметров нагрузочного теста при проведении последовательно РВЭМ и ВЭМ перед выпиской больного из стационара. При этом были установлены параметры, имеющие максимальную корреляцию с отдаленным исходом заболевания. Было выяснено, что наиболее информативными являются: достигнутая мощность нагрузки, показатель суммарной работы, суммарное смещение сегмента ST на ЭКГ по Небу, проводимой во время нагрузочной пробы. Из этого списка был исключен показатель суммарной работы, как производное от мощности нагрузки и дублирующий его. Для выведения индекса использовалась формула [44,78]:

$$\arg. \max \left[\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i - m_{iI}}{\sigma_{iI}} \right)^2 \quad \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i - m_{iII}}{\sigma_{iII}} \right)^2 \right] \quad (4.10)$$

где m_{iI} среднее значение признака x_i первого класса объектов,
 m_{iII} среднее значение признака x_i второго класса объектов,
 σ_{iI} - стандартное отклонение признака i первого класса объектов,
 σ_{iII} - стандартное отклонение признака i второго класса объектов,
 n - число признаков,
 x_i - измеренное значение признака.

Данная формула отражает процессы, протекающие в закрытой системе, характеризующейся наличием двух типов исследуемых объектов,

отличающихся друг от друга отсутствием или наличием определенной качественной характеристики (в данном случае – выход больного, перенесшего ИМ, на инвалидность). Количественные же характеристики, оптимальное соотношение которых определяет, согласно приводимому математическому выражению (4.10), принадлежность исследуемого объекта к той или иной выделенной исследователем группе, характеризующейся параметрами (m_{iI} , m_{iII} , σ_{iI} , σ_{iII}). В данном исследовании им соответствовали упомянутые характеристики ВЭМ. Из выражения (4.10) следует, что исследуемое явление относится к первому классу объектов (в предложенном индексе этому классу соответствовали больные, вышедшие на II группу инвалидности), если выполняется условие:

$$K \sum_{i=1}^n \left(\frac{X_i - m_{iII}}{\sigma_{iII}} \right)^2 - \sum_{i=1}^n \left(\frac{X_i - m_{iI}}{\sigma_{iI}} \right)^2 > 0 \quad (4.11)$$

В противном случае (то есть, если K принимает значение менее нуля), исследуемый объект относится ко второму классу (в предложенной системе это была группа больных, возобновивших трудовую деятельность после перенесенного ИМ).

В результате приведения подобных в выражении (4.11) для анализируемых признаков (достигнутая мощность нагрузки во время «ранней» и «поздней» ВЭМ, суммарное смещение сегмента ST в отведениях по Небу во время «ранней» и «поздней» ВЭМ) был получен прогностический индекс, вычисляемый по формуле:

$$K = N_1 * (6,4 - 0,19 * N_1) + N_2 * (0,45 - 0,01 * N_2) + ST_1 * (3,2 + 0,7 * ST_1) + ST_2 * (4,9 - 0,59 * ST_2) - 31,9, \quad (4.12)$$

где K – прогностический индекс;

- N_1 - ДМН при РВЭМ (вт);
- N_2 - ДМН при ВЭМ перед выпиской больного из стационара (вт);
- ST_1 - суммарное смещение сегмента ST при РВЭМ (ЭКГ по Небу) (мм);
- ST_2 - суммарное смещение сегмента ST при ВЭМ перед выпиской больного из стационара (ЭКГ по Небу) (мм).

В случае, если K оказывался более нуля, то прогнозировался выход на инвалидность в течение первого года после перенесенного ИМ. При его значениях менее нуля - прогнозировалась низкая вероятность инвалидизации. Максимум амбивалентных ответов был возможен при значениях K близких к 0. Предложенный метод был признан предметом изобретения [73].

Информативность предложенного ПИ была проверена на группе, состоящей из 92 наблюдений. В зависимости от исхода заболевания в отношении трудоспособности больные были разделены на три группы. В первую группу (29 наблюдений) вошли больные, у которых была определена II группа инвалидности в течение первого года после перенесенного ИМ. Во вторую группу (22 человека) вошли больные, у которых была установлена III группа инвалидности. В третью группу вошли больные (41 человек), полностью восстановившие трудовую деятельность в течение года после перенесенного ИМ. По возрастному составу различий между группами не было. У всех больных было проведено динамическое велоэргометрическое тестирование по предлагаемой схеме.

В результате проведенных исследований были получены следующие данные: в первой группе обследованных, в которую входили больные, у которых была определена II группа инвалидности в течение года после перенесенного ИМ, K оказался больше нуля (что соответствует неблагоприятному прогнозу восстановления трудоспособности) у 24 из 29 пациентов (82,75%). Во второй группе больных, куда входили лица, у которых была установлена III группа инвалидности, соотношение значений индекса больше и менее нуля составило 13:9 случаев или 59% : 41%, что хорошо

объясняется «промежуточным» положением группы больных с ограниченной трудоспособностью. У лиц, возобновивших трудовую деятельность в течение первого года после перенесенного ИМ, ПИ оказался ниже нулевой отметки (что соответствует благоприятному прогнозу восстановления трудоспособности) в 82,92% случаев. При сравнении групп отмечалась высокая степень достоверности различий ($p < 0,05-0,0001$), при этом наименьшее значение p отмечалось при сравнении I и III групп больных ($p < 0,0001$).

Следующей задачей являлось определение *prognosis quad vitam* для больных ИМ, сделанный на основании обработки результатов нагрузочных проб. При этом прогноз по данным ГП был особенно важен, так как он позволил бы сделать правильные суждения о прогнозе ИМ уже в первые дни заболевания. Формула прогнозного индекса, разработанного методом пошаговой регрессии, имела вид:

$$ГПИ = A(0,0048A - 0,51) - ST(6,67ST + 0,17) + 18,735 , \quad (4.13)$$

где:

ГПИ – гравиметрический прогностический индекс;

A - возраст больного в годах;

ST - суммарное смещение сегмента ST (мм) в отведениях по Небу при проведении ГП.

Было подсчитано, что, в случае, если ГПИ был ниже 5 единиц, прогнозировался неблагоприятный исход ИМ (внезапная "коронарная" смерть, повторный ИМ, высокий ФК постинфарктной стенокардии, частые эпизоды развития прогрессирующей стенокардии покоя и напряжения). Предложенная методика прогноза признана предметом изобретения [70].

Для проверки эффективности данного ПИ было выделено 3 группы больных. В первую группу вошли пациенты, у которых в течение первого года после перенесенного ИМ была восстановлена трудоспособность. Вторую

группу составили больные, у которых была определена II группа инвалидности. В третью группу вошли больные, исход инфаркта у которых был крайне неблагоприятен : повторный инфаркт миокарда (9 человек) или «коронарная» смерть (3 человека) в течение первого года после ИМ. При оценке эффективности индекса была зафиксирована высокая степень достоверности различий при сравнении первой и третьей групп больных ($p < 0,01$). При сравнении первой и второй групп больных достоверности различий выявлено не было, что говорит о том, что предложенный ПИ относительно мало пригоден для прогнозирования утраты трудоспособности. Вместе с тем, была выявлена достоверность различий при сравнении второй и третьей групп ($p < 0,05$), что говорит о хорошей дифференциации по ПИ группы больных с повторным ИМ и «коронарной» смертью.

Дальнейшие расчеты показали, что для прогноза *good vitam* пригодна следующая формула, использующая данные ГП:

$$Z_1 = 4,37 - 0,16X_1 + 0,02X_8 + 0,001X_1^2 - 0,14X_5^2 + 0,00002X_8^2 + 0,06X_1X_4 + 0,03X_1X_7 - 0,001X_1X_8 - 2,1X_4X_7 - 0,004X_4X_8 + 0,01X_7X_8 + 0,42X_7X_8 - 0,003X_8X_8, \quad (4.14)$$

где Z_1 - ПИ, прогнозирующий «неблагоприятный» жизненный прогноз в течение года после перенесенного ИМ, рассчитанного на основании обработки данных ГП;

X_1 – возраст больного (г);

X_4 – наличие перенесенного ранее ИМ (баллы);

X_5 – наличие осложнений в «раннем» периоде стационарного лечения ИМ (баллы);

X_7 – наличие артериальной гипертонии (баллы);

X_8 – двойное произведение при проведении ГП (ед);

X_8 – суммарное смещение сегмента ST при проведении ГП (мм).

Как видно из приведенной формулы, зависимость имела сложный, квадратичный, характер. При этом коэффициент детерминации равнялся $R^2=0,61$. Расчетное значение критерия Фишера был $F_p=31,7$, при табличном значении $F_k(0,05;13;8)=3,26$. Коэффициенты модели были значимы, следовательно, модель была адекватной.

Следующим пунктом исследования был анализ данных «ранней» ВЭМ, проводимой на 12 – 20 день исследования. Разработанная методом пошаговой регрессии формула прогностического индекса имела вид:

$$Z_2=0,92-0,09X_2^2+0,0001X_9^2+0,31X_2-0,01X_9+0,003X_9^3, \quad (4.15)$$

где Z_2 - ПИ, прогнозирующий «неблагоприятный» жизненный прогноз в течение года после перенесенного ИМ, рассчитанного на основании обработки данных РВЭМ;

X_2 - характеристика величины очага некроза (баллы);

X_9 - достигнутая ЧСС при проведении РВЭМ (уд в мин);

X_9^3 - двойное произведение при проведении РВЭМ (ед.).

Информативность индекса была проверена на «контрольной» группе. Было выяснено, что данная модель, отличаясь высокой чувствительностью, обладала, вместе с тем, недостаточной специфичностью, т.е. низкой способностью идентифицировать «неблагоприятный» прогноз ИМ из-за высокого числа ошибок второго рода (ложно-положительных результатов) при анализе ее эффективности в «контрольной» группе больных ИМ (таблица 4.3).

В результате анализа данных ВЭМ, проведенной перед выпиской больного из стационара был разработан прогностический индекс:

$$Z_3=0,83+ 0,31X_7 -0,002X_{10_3} -0,002X_{10_4} -0,08X_7^2 +0,00003X_{10_3}^2 +0,000005X_{10_4}^2 +0,002X_1X_7 -0,00002X_1X_{10_3} +0,00005X_1X_{10_4} -0,001X_7X_{10_3} +0,001X_7X_{10_4} -0,00002X_{10_3}X_{10_4}. \quad (4.16)$$

где Z_3 – ПИ, определяющий prognosis quoad vitam в течение года после перенесенного ИМ;

X_1 – возраст больного (г);

X_7 – наличие артериальной гипертонии (баллы);

X_{10_3} – двойное произведение при проведении ВЭМ перед выпиской больного из стационара (ед.);

X_{10_4} – произведение резервов при проведении ВЭМ перед выпиской из стационара (ед).

Как видно из представленного материала, в ходе работ был создан круг ПИ, основанных на обработке результатов основных этапов системы динамического нагрузочного тестирования, результативность которых была проверена на «контрольной» группе больных. При этом было выяснено, что информативность всех полученных ПИ была недостаточной для эффективного определения prognosis quoad vitam при изолированном использовании каждого из них. Изложенное требовало интегрального, комплексно объединяющего полученные результаты, подхода к дальнейшему прогнозному поиску. Предполагалось, что объединение полученных ПИ (Z_1 , Z_2 , Z_3) в единую систему, должно повысить точность прогноза при ИМ. Принципиальная схема алгоритма представлена на рисунке 4.4. Для качественного функционирования создаваемой информационно-аналитической системы были определены «переходные» значения индексов для идентификации «позитивного», «негативного» и «неопределенного» типов прогноза. При этом были построены кривые распределения вероятностей возникновения того или иного прогнозируемого события исходя из полученных в ходе предварительных работ результатов. Для этого по уравнению регрессии высчитывались модельные значения того или иного ПИ для каждого больного. Затем проводилась аппроксимация с помощью нормального распределения значений прогностического индекса для каждой из популяций и находились «переходные» («критические», «контрольные», «разделяющие») точки, определяющие наличие того или иного типа прогноза у каждого конкретного

больного. Результаты проведенной работы представлены на рисунках 4.6., 4.7. и 4.8. При этом при определении индекса Z_1 в качестве «разделяющих» точек были взяты значения ПИ, равные 1,10 и 1,66 ед. Для ПИ Z_2 таковыми значениями были 1,12 и 1,21 ед., для ПИ Z_3 - 1,06 и 1,17 ед. соответственно.

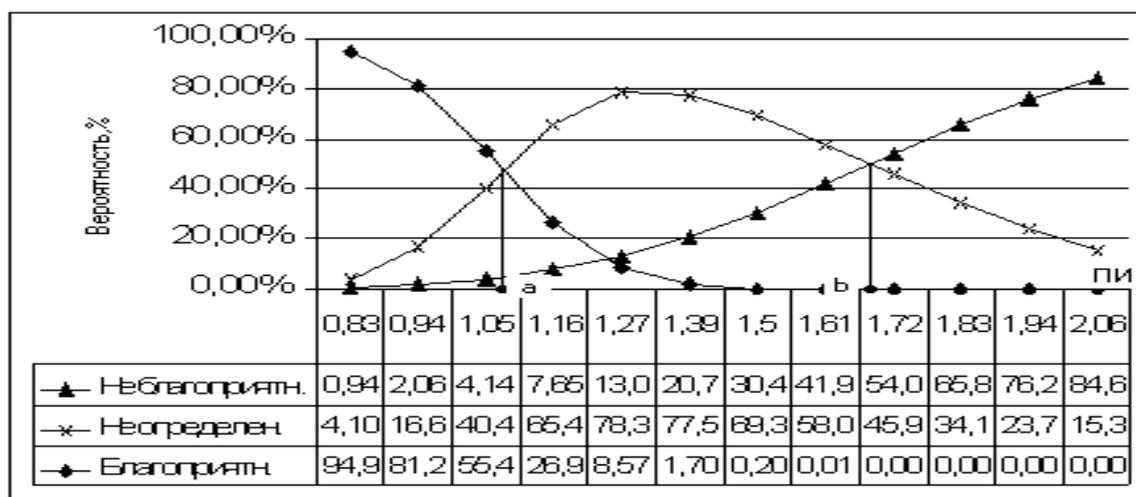


Рисунок 3.6. Функция распределения вероятности того или иного исхода инфаркта в зависимости от значения прогностического индекса Z_1

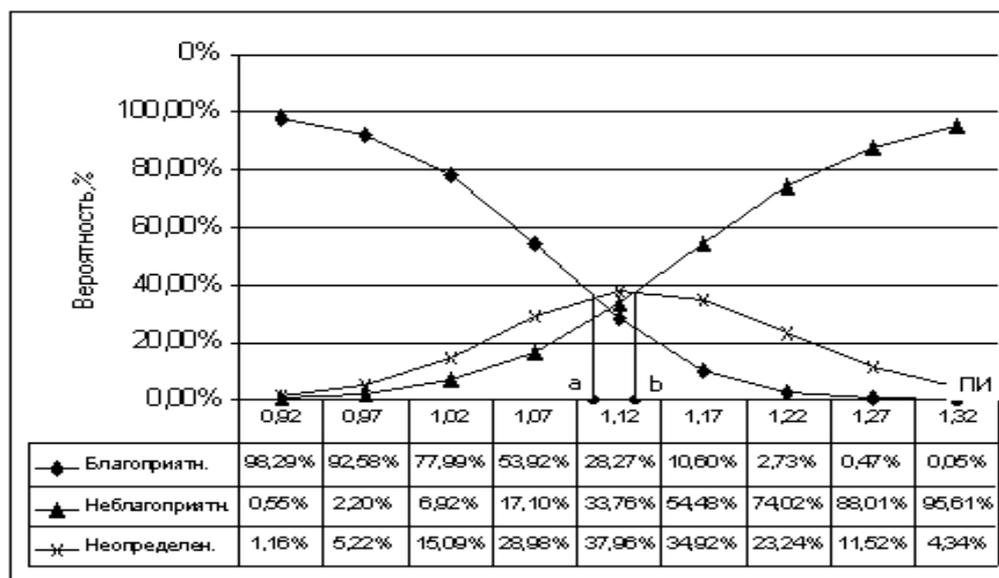


Рисунок 4.7. Функция распределения вероятности того или иного исхода инфаркта в зависимости от значения прогностического индекса Z_2

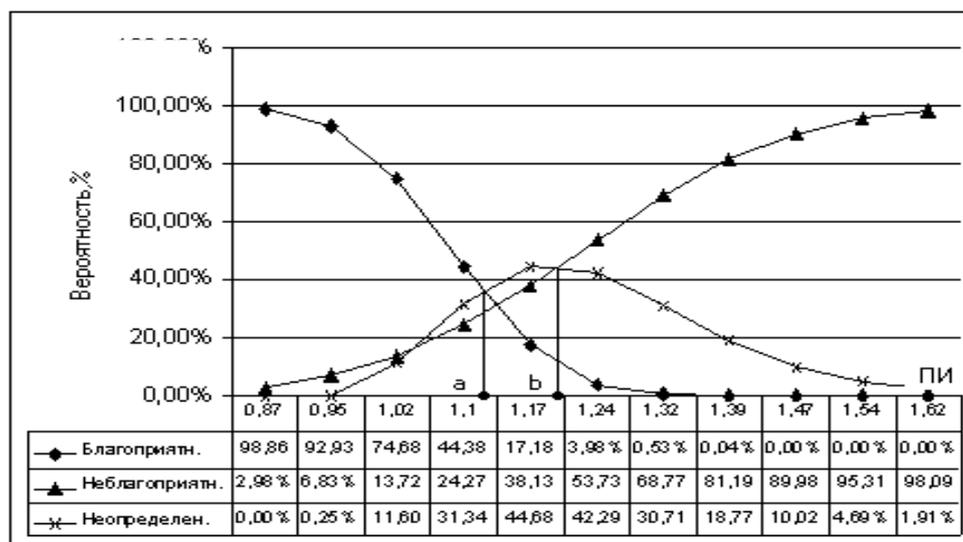


Рисунок 4.8. Функция распределения вероятности того или иного исхода инфаркта в зависимости от значения прогностического индекса Z_3 .

Таким образом, единая информационно-аналитическая система определения прогноза жизни при ИМ, предполагала оценку тенденции прогноза в ту или иную сторону в динамике за время стационарного лечения ИМ.

Проверка эффективности разработанной системы была осуществлена на «контрольной» группе больных. При этом осуществлялось определение истинно-положительных, истинно-отрицательных, ложно-положительных и ложно-отрицательных ответов (или результатов) по мере проведения основных этапов комплексной системы нагрузочных тестов, описанной выше. Точность предложенной методики составила 88,88%, чувствительность –92,85%, специфичность – 75% (таблица 4.3.)

Таблица 4.3.

Сравнительная таблица эффективности различных методов прогноза *quoad vitam*, разработанных в настоящем исследовании

	ПИ Z1 (рассчитываемый по данным ГП)	ПИ Z2 (рассчитываемый по данным «ранней» ВЭМ)	ПИ Z3 (рассчитываемый по данным ВЭМ перед выпиской из стационара)	Результаты комплексного использования ПИ Z1,Z2,Z3 по разработанному алгоритму
Точность,%	53,57	71,42	60,71	88,88
Чувствительность,%	61,9	90,47	66,66	92,85
Специфичность,%	28,57	14,28	42,85	75

Суммируя изложенное, можно сделать вывод о несомненной важности разработки основанной на результатах динамического нагрузочного тестирования, комплексной системы прогноза при ИМ, которая, с одной стороны, позволяет качественно определять прогноз заболевания и, с другой стороны, осуществлять оптимизированный контроль реадaptационных возможностей инфарцированного миокарда в реальном масштабе времени и управлять проводимой терапией за счет использования эффекта «обратной связи», характерной для телеологического типа прогнозирования.

ГЛАВА 5. ОПЫТ РАЗРАБОТКИ ПРОГНОЗА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДАННЫХ ОБ УРОВНЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ

Возможности прогнозирования при ИМ, освещенные в настоящей монографии, не ограничивались анализом динамики показателей системы нагрузочного тестирования при ИМ. Несмотря на полученные позитивные результаты, связанные с разработкой прогноза на основании оценки результатов динамического нагрузочного тестирования, излишний акцент на проведение и анализ нагрузочных проб становился в ряде случаев, как это не парадоксально, «ахиллесовой пятой» в определении прогноза при ИМ. Так, разработанные в исследованиях прогностические методики, основанные на результатах контроля биоэлектрической активности миокарда при физической нагрузке, оказывались непригодными в случае, если нагрузочные пробы больному были противопоказаны в силу кардиальных ("тяжелое", иногда - рецидивирующее течение инфаркта, наличие осложнений и т.п.) и экстракардиальных (отсутствие навыков езды на велосипеде, заболевания нижних конечностей и др.) причин. Кроме того, надо было учитывать, что проведение серии нагрузочных проб далеко не всегда организационно осуществимо.

В связи с указанным, были проведены работы, в которых анализировался круг показателей, включавший в себя результаты эхокардиографического исследования, лабораторные данные, параметры интегральной реовазографии, клинические параметры и т.п. Так, помимо детального клинического наблюдения применялись стандартные лабораторные методы верификации диагноза ИМ, общеклинический анализ крови, контроль уровня аминотрансфераз, коагулологические параметры (фибриноген, протромбиновый индекс, активированное время рекальцификации плазмы), электрокардиографическое исследование по стандартной методике в 12 отведениях. В ряде случаев (при сложных нарушениях ритма, подозрении на

безболевою ишемию миокарда) осуществлялось суточное мониторирование ЭКГ. Измерение параметров центральной гемодинамики (КДР и КСР, КДО и КСО, ФВ, степень циркулярного сокращения миокарда $\Delta S\%$ и др.) проводилось при эхокардиографическом исследовании.

Объектом анализа была группа больных с доказанными по критериям ВОЗ ИМ. Всем больным после поступления в стационар, наряду с тщательным клиническим наблюдением и традиционными при ИМ инструментальными (ЭхоКГ с фиксацией общепринятых параметров, ВЭМ), и лабораторными методами (изменение уровня кардиоспецифичных ферментов, СОЭ и концентрация лейкоцитов в крови), определялись динамика содержания в плазме крови фракций холестерина и уровня ПОЛ (методом активированной хемилюминисценции) (первое измерение указанных параметров осуществлялось при поступлении больного в палату интенсивной терапии, второе – при выписке больного из стационара). На постгоспитальном этапе (в течение года) за больными осуществлялось динамическое наблюдение. При этом фиксировались эпизоды учащения стенокардии, развитие повторного ИМ, восстановление трудоспособности или выход на инвалидность, летальные исходы. Таким образом, каждому больному соответствовал определенный набор клинических характеристик определяющих его состояние 1) в первые несколько суток ИМ, 2) на момент окончания стационарного этапа лечения, а также 3) исход заболевания.

Группу наблюдения составили были мужчины (204 человека) трудоспособного возраста (средний возраст $53,33 \pm 0,54$ лет), перенесшие инфаркт миокарда и доставленные в палату интенсивной терапии не позднее 56 часов от начала ангинозного приступа. У 67 человек (32,84%) был зарегистрирован задний, у 137 (67,16%) – передний ИМ. У 93 пациентов (45,59%) ИМ сочетался с АГ различной степени выраженности. Ранее перенесенный ИМ имелся у 51 человека (25%), в т.ч. с наличием хронической аневризмы ЛЖ – у 15 пациентов (7,35%). У большинства пациентов ИМ был осложнен документально зарегистрированным аритмическим синдромом

различной степени тяжести. 124 больных (60,78%) регулярно курили, у 7 человек (3,43%) в анамнезе имелось перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения. Выраженность болевой синдрома при поступлении оценивали в баллах [82]. Слабо выраженный болевой синдром наблюдался у 10 человек (4,9%), боли средней тяжести, не требующие анальгетиков беспокоили пациента в 29 случаях (14,22%), выраженный болевой синдром, купирующийся ненаркотическими анальгетиками наблюдался у 82 больных (40,2%), применение наркотиков потребовалось в 40,69% (83 наблюдения). У больных была также оценена динамика потребности в нитропрепаратах [82] (при этом было выяснено, что расход нитратов достоверно убывает к концу курса стационарного лечения). При выписке больного из стационара оценивались ФК стенокардии, степень недостаточности кровообращения а также толерантность к физическим нагрузкам

Инвалидизация (определение II группы инвалидности) была зарегистрирована у 44 человек (21,57%). Повторный ИМ в течение года наблюдения за больными развился у 6 пациентов (2,94%), внезапная «коронарная» смерть была зарегистрирована в 4,9% (10 человек) .

Алгоритм исследования включал в себя следующие этапы:

- 1) формализацию данных и представление их в виде, удобном для статистической обработки на ЭВМ;
- 2) выделение существенных факторов и исключение слабо влияющих на исход заболевания;
- 3) построение моделей, нацеленных на прогнозирование повторного ИМ, потери трудоспособности, летальности;
- 4) верификацию разработанных моделей на независимой («контрольной») группе больных.

Все больные методом случайной выборки были разделены на группу «обучения» (134 человека) и группу «контроля» (70 человек). Группы были проверены на однородность по ряду клинико-инструментальных характеристик. При этом было выяснено, что они однородны по всем,

принимаемым во внимание, признакам, что делало проводимые исследования статистически обоснованными.

В ходе предварительного корреляционного анализа на материалах «обучающей» группы было выделен круг параметров, связанных с инвалидизацией больных ИМ и обладающих значимым уровнем корреляции с функцией отклика.

Значительная корреляция с потерей трудоспособности отмечалась у таких предикторов, как «стадия артериальной гипертонии», «возраст», «выраженность недостаточности кровообращения» и ряда других. Достоверность различий факторов в группе больных, возобновивших трудовую деятельность, и в группе больных, вышедших на инвалидность, была проверена на основании критерия Стьюдента. Результаты анализа дали положительный результат при уровне значимости $\alpha = 0,05$.

В ходе дальнейших работ было выяснено, что ряд факторов лучше коррелируют между собой, нежели с исходом заболевания. Исходя из логики построения ПИ [133], эти «загрязняющие» систему переменные, были исключены из дальнейших расчетов. В результате были выделены признаки, обладающие максимальной корреляцией с исходом ИМ и минимальной между собой.

В результате расчетов была построена линейная модель:

$$Y_I = -0,1635 + 0,014651 * X_I + 0,14759 * X_3 + 0,001847 * X_{36} \quad , \quad (5.1)$$

где Y - ПИ, предсказывающий потерю трудоспособности;

X_I – возраст больного ИМ (в годах);

X_3 - тяжесть артериальной гипертонии (в баллах);

X_{36} – уровень ПОЛ при поступлении больного в стационар (имп/сек).

Полученная модель обладала достаточной информативностью: критерий Фишера $F=16,1$, что превышало критическое значение $F_{кр}=2,6$ [111] для уровня

значимости 0,05 со степенями свободы 3 и 130, все коэффициенты перед переменными были значимы, коэффициент множественной корреляции $r=0,52$.

Следующей задачей было определение «критического» уровня индекса или его значения, при достижении которого можно было говорить об изменении прогноза с «позитивного» на «негативный». Для этого, по описанной выше методике, сначала были определены средние значения индекса в подгруппах с «позитивным» и «негативным» исходом ИМ в плане восстановления трудоспособности, а затем вычислено значение, при котором прогноз меняет свою направленность. Полученное в результате расчета значения $M_{cp} \approx 1,2987$ было принято за уровень «разделяющей гиперплоскости».

Таким образом в случае, если ПИ менее 1,3 ед. можно прогнозировать благоприятный исход ИМ, в противном случае – неблагоприятный [81].

Информативность индекса проверена на независимой (контрольной) группе больных (70 человек). При этом были построены графики определения процентной вероятности того или иного исхода ИМ в зависимости от значения ПИ.

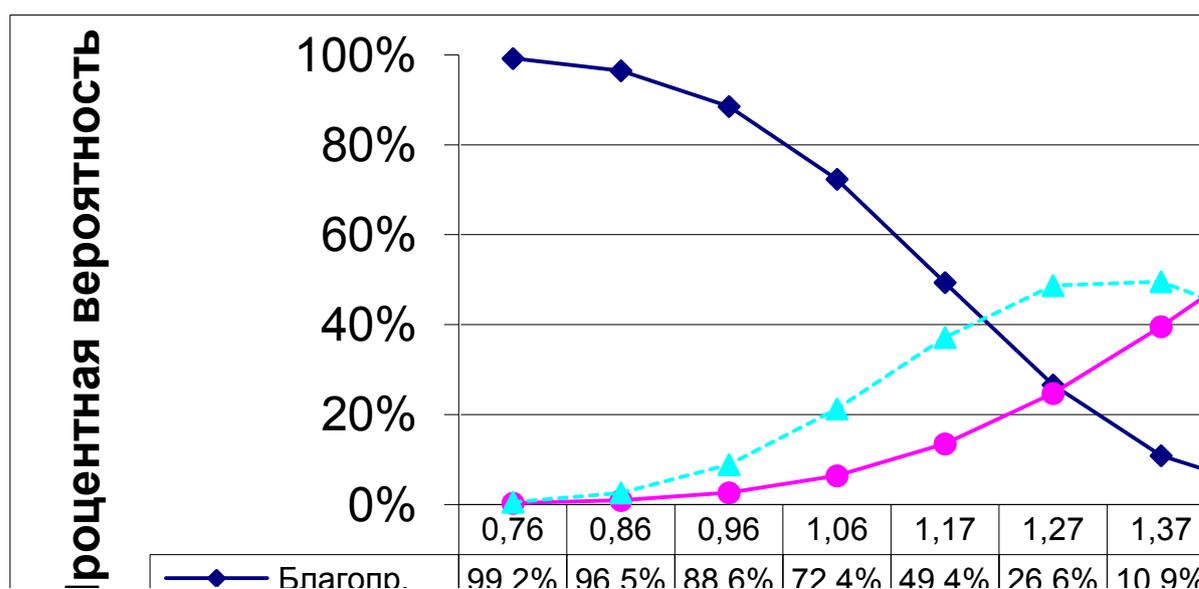


Рис. 5.1. Распределение вероятности благоприятного и неблагоприятного исхода ИМ в зависимости от значения ПИ.

Воспользовавшись данными таблицы можно определить вероятность исхода ИМ (в плане восстановления трудоспособности) для конкретного больного. При этом в промежутке от 1,27 до 1,37 ед. находится максимум неопределенных прогнозов. Более пологая кривизна кривой, характеризующей неблагоприятный прогноз а также наложение на нее «облака» случаев неопределенного прогноза обуславливают относительно низкую предсказующую силу теста, ориентированного на оценку инвалидизации.

Были рассчитаны точность предложенной методики прогноза (84,2%), ее специфичность (94,1%) и чувствительность (81,1%), а также предсказующая ценность теста, нацеленного на оценку инвалидизации (62%) и предсказующая ценность теста, ориентированного на предсказание восстановления трудоспособности (98%). Заслуживает внимания высокая достоверность различий ($p < 0,0001$) значений индекса в подгруппах восстановивших и утративших трудоспособность больных, которая тоже свидетельствует о высокой достоверности индекса.

Построение прогностического индекса для предсказания летального исхода также было начато с исследования корреляционной матрицы построенной по 134 наблюдениям. Исходя из высокой корреляции факторов «Тяжесть артериальной гипертензии» (X_3) и «наличие перенесенного инфаркта» (X_4) между собой, было решено объединить их в одну переменную [X_3X_4]. Аналогично поступили с факторами «ПОЛ до лечения в блоке интенсивной терапии» (X_{36}) и «ПОЛ при выписке из стационара» (X_{37}). В результате получили переменные [X_3X_4] и [$X_{36}X_{37}$], обладающие большей корреляцией с функцией отклика, чем переменные, из которых состоят данные реплики взятые в отдельности. В ходе дальнейшей работы, был построен следующий ПИ [103]:

$$Y_2 = 0,87 + 0,026815 * [X_3 * X_4] + 0,00000407 * [X_{36} * X_{37}], \quad (5.2)$$

где $Y_{3.2}$ – ПИ, предсказывающий «коронарную» смерть больного,

X_3 -Тяжесть артериальной гипертензии (в баллах),

X_4 – наличие у больного перенесенного инфаркта (в баллах),

X_{36} – уровень ПОЛ при поступлении больного в стационар (имп/сек),

X_{37} – уровень ПОЛ при выписке больного из стационара (имп/сек).

Значение критерия Фишера ($F=9,4$, $p=0,00015$), «разделительная» граница равнялась 1,095 ед.

Эффективность модели была проверена на «контрольной» группе больных (70 человек). Суммарная точность индекса равнялась 83% . Достоверность различий значений ПИ в анализировавшихся подгруппах (подгруппе «летальности» и подгруппе «выживших») также отличалась хорошим уровнем значимости ($p=0,002$). Были рассчитаны специфичность (80%), чувствительность (83%) индекса. Вероятности летального исхода для отдельного больного можно оценить по графику представленному на рисунке 5.2.

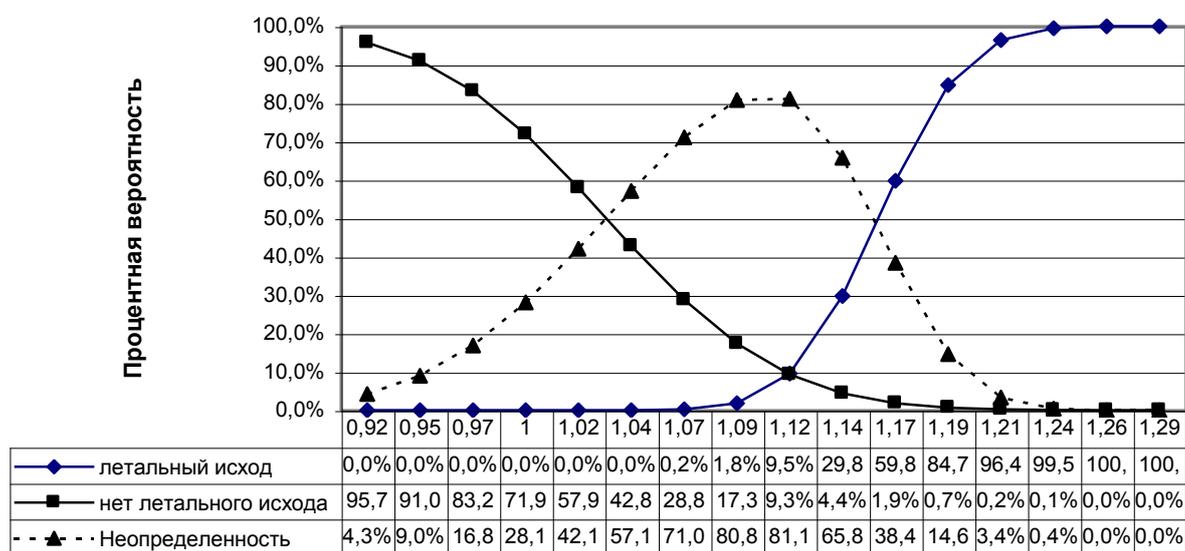


Рис. 5.2. Вероятности летального, благоприятного исхода и неопределенного прогноза ИМ.

Как видно из рис. 5.2, прирост кривой, отображающей вероятность летального исхода отличается крутизной, а ареал данной группы тесно соприкасается и перекрывается облаком совокупности неопределенных прогнозов. Т.е. разработанный индекс ориентирован больше на прогноз выживаемости, нежели летальности.

Таким образом, в ходе проведенных работ был синтезирован круг прогностических методик, позволяющий с приемлемой точностью определять *prognosis quoad vitam* и *prognosis letalis*. Разработанные прогностические индексы, могут быть использованы в практической работе врача-кардиолога для проспективной выработки плана лечебно-реабилитационных мероприятий при инфаркте миокарда.

ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ АРИТМИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Проблема лечения инфаркта миокарда неразрывно связана с проблемой внезапной сердечной смерти, связанной, в первую очередь, с нарушением биоэлектрической активности сердца [159,194]. Такие аритмии, как желудочковая и суправентрикулярная тахикардия, пароксизмы мерцания и трепетания предсердий, могут вызывать тяжелые расстройства гемодинамики, приводить к развитию отека легких, аритмогенного шока, острой коронарной недостаточности и т.д. Некоторые виды аритмий, в частности, желудочковая тахикардия, особенно полиморфная, типа «пируэт» могут трансформироваться в трепетание и фибрилляцию желудочков и быть причиной внезапной остановки кровообращения у больных в постинфарктный период.

В связи со сказанным приобретают важность вопросы прогноза тяжести аритмического синдрома при ИМ. Несмотря на многочисленные исследования [25,39,60,112] данная проблема до сих пор представляет большой интерес и видится не в полной мере решенной.

Задачей исследования была разработка способа прогнозирования тяжести аритмического синдрома при ИМ, который был разработан с помощью математического метода пошаговой регрессии. «Обучающая» группа включала 56 клинических наблюдений. У всех наблюдаемых был сделан расчет массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), проведено эхокардиографическое исследование (в ходе которого анализировались: конечный диастолический размер левого желудочка сердца (КДО), конечный систолический размер левого желудочка сердца (КСО), фракция сердечного выброса (ФВ), отношение волн E/A). У всех наблюдаемых было также произведено исследование variability сердечного ритма, в ходе которого исследовались: стандартное отклонение интервала NN (SDNN), стандартное отклонение величин усредненных интервалов NN (SDANN), отношение медленных и быстрых волн интервалокардиографии (LF/HF). Кроме того, рассчитывалась дисперсия

интервала QT на электрокардиограмме. Все больные ИМ получали стандартную терапию (антитромботические препараты, бета-адреноблокаторы, статины, нитраты, ингибиторы АПФ, антиаритмики).

В «обучающей» группе было выделено 4 подгруппы. В подгруппу 1А вошли больные ИМ (15 человек) с тяжелой аритмией, подгруппа 1Б (12 человек) состояла из больных ИМ с нетяжелыми формами аритмии (предсердная экстрасистолия, редкая желудочковая экстрасистолия), подгруппа 1В была представлена больными ИМ (9 человек) без зафиксированного в ходе клинического наблюдения аритмического синдрома. Группу 1Г составили здоровые люди без признаков ИБС (20 человек).

«Проверочная» группа состояла из 54 человек. По аналогии с «обучающей» группой она также была разделена на 4 подгруппы. В подгруппу 2А вошли больные ИМ с тяжелыми формами аритмий, подгруппа 2Б состояла из больных ИМ с нетяжелыми формами аритмии (предсердная экстрасистолия, редкая желудочковая экстрасистолия, подгруппа 2В была представлена больными ИМ без зафиксированного в ходе клинического наблюдения аритмического синдрома. Группу 2Г составили здоровые люди без признаков ИБС. При этом в группу 2А вошло 14 человек, в группу 2Б – 11 человек, в группу 2В – 9 человек, в группу 2Г – 20 человек.

«Обучающая» и «проверочная» группы были сравнены друг с другом по критерию Стьюдента. Группы были однородны по всем принимаемым во внимание параметрам.

Корреляционный анализ показал наличие корреляции высокой силы между тяжестью аритмического синдрома и рядом анализируемых признаков. Методом пошаговой регрессии была получена прогностическая формула:

$$K = -4,518 + 0,02 \Phi B + 0,037 SDANN + 0,049 LF/HF - 0,019 \text{ var}QT \quad (6.1)$$

где:

K – прогностический коэффициент,

ФВ – фракция выброса при проведении эхокардиографии (%),

SDANN – стандартное отклонение величин усредненных интервалов NN (мс),

LF/HF - отношение медленных и быстрых волн при проведении интервалокардиографии (ед),

varQT - вариабельность сегмента QT при проведении электрокардиограммы (мм)

При значении коэффициента К от 0 до 1,5 единиц можно прогнозировать отсутствие аритмического синдрома, при значении К от 1,5 до 2,5 единиц прогнозируется нетяжелый аритмический синдром при ИМ (предсердная экстрасистолия, редкая желудочковая экстрасистолия), при значении К выше 2,5 единиц прогнозируется тяжелый аритмический синдром (сложная желудочковая аритмия, асистолия, фибрилляция желудочков и т.д.), способный привести к летальному исходу ИМ.

При проверке эффективности полученной модели на обучающей группе было выяснено, что коэффициент детерминации составил 0,93. Другими словами, вклад факторной дисперсии в общую дисперсию модели был очень высоким, что подтвердилось и при определении коэффициента Фишера, который был равен 13,28.

Эффективность предлагаемого метода была проверена на «контрольной» группе, сравненной с группой «обучения» по критерию Стьюдента. При этом было выяснено, что точность метода составляет 83,3%, корреляция между расчетными (предсказанными) и истинными значениями степени тяжести аритмического синдрома в «контрольной» группе составляет $r=0,86$.

Результаты сравнения уровня предлагаемого индекса в подгруппах «контрольной» группы представлены в таблице 6.1 и на рисунке 6.1.

Таблица 6.1. Значения разработанного индекса в различных подгруппах «контрольной» группы наблюдений.

Подгруппы «контрольной» группы	2А	2Б	2В	2Г
Значения индекса	3,37±0,11	3,08±0,13	2,41±0,13	1,08±0,14
Сравнение подгрупп больных	2А	2Б	2В	2Г
2А	1	-	-	-
2Б	$p<0,001$	1	-	-
2В	$p<0,001$	$p<0,001$	1	-
2Г	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	1

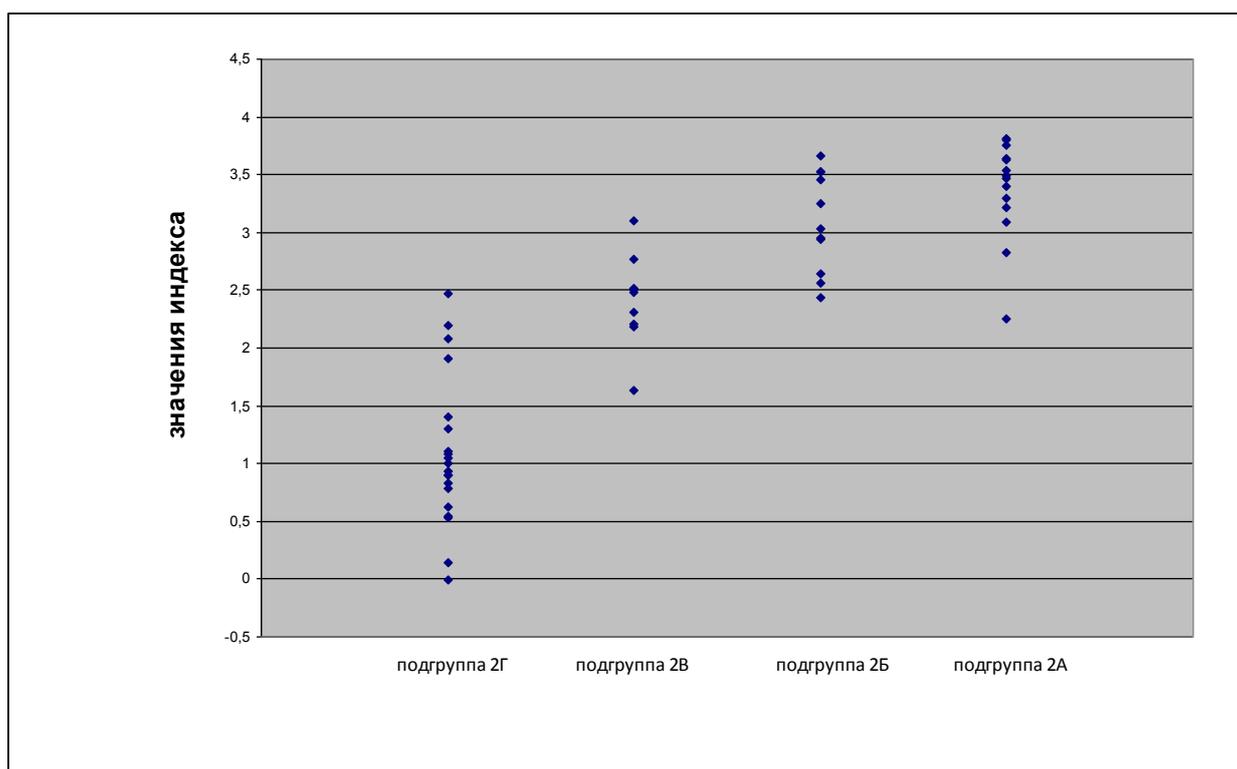


Рис 6.1 Визуализация распределения значений ПИ в различных подгруппах группы «контроля».

Как видно из представленных данных, разработанный индекс продемонстрировал достаточную эффективность при его проверке на независимой («контрольной») группе больных и может быть использован при прогнозировании тяжести аритмического синдрома при инфаркте миокарда. Созданная на основе предложенной математической модели компьютерная программа обработки клинической информации о больных ИМ позволяет быстро производить расчет данного индекса. Предложенная методика зарегистрирована государственно-патентным путем с выдачей патента на изобретение [80].

Таким образом, в ходе исследования был разработан и прошел клиническую апробацию новый индекс, позволяющий делать качественный прогноз тяжести аритмического синдрома. Был выявлен ряд эхокардиографических и электрокардиографических параметров, обладающих максимальной корреляцией с прогнозом тяжести аритмии при инфаркте миокарда. При построении математической модели методом пошаговой регрессии максимальной информативностью обладали такие параметры, как фракция выброса, стандартное отклонение величин усредненных интервалов NN интервалокардиограммы, отношение медленных и быстрых волн интервалокардиограммы и вариабельность сегмента QT электрокардиограммы. Автоматизированная система обработки клинической информации, использующая предлагаемую математическую модель, позволяет быстро и качественно определять прогноз тяжести аритмии при инфаркте миокарда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В монографии описан ряд прогностических методов, ориентированных на определение prognosis quoad laborem, prognosis quoad vitam и развитии аритмического синдрома при перенесенном ИМ. Их эффективность была доказана на репрезентативном клиническом материале. В результате работ были получены данные о высокой информативности использовавшихся при исследованиях специальных методов, статистических зависимостях между анализировавшимися клиническими характеристиками и отдаленным исходом заболевания, а также об особенностях «поведения» разработанных ПИ и конкретных способах определения вероятности того или иного исхода ИМ. На репрезентативном клиническом материале была доказана прогностическая значимость круга параметров, отражающих с одной стороны – особенности реадaptационных процессов (по мониторинговому анализу показателей нагрузочного теста), с другой стороны – реакцию систем организма на кардиомиоцитоповреждающее действие в динамике. Показана несомненная важность таких характеристик, как возраст больного, степень тяжести артериальной гипертензии, наличие ранее перенесенного ИМ и круга других. Была выяснена «мера участия» каждого из описанных параметров в определении как prognosis quoad vitam, так и prognosis quoad laborem.

В результате исследований был разработан комплекс рекомендаций по оптимизации ведения больных ИМ, в частности – определены значения прогностических индексов, при которых рекомендовались как расширение двигательного режима так и пролонгация внутрибольничного лечения. При проведении поликлинического этапа реабилитации больных ИМ в зависимости от определенного на стационарном этапе прогноза рекомендовались различные системы лечения, в частности у прогностически неблагоприятного контингента больных рекомендовалось усиление терапии и интенсификация наблюдения.

Как видно из представленного материала, расчет ПИ в условиях конкретного лечебного учреждения может быть сопряжен с трудностями, связанными со значительной затратой времени врача на проведение арифметических действий. Для того, чтобы улучшить расчет ПИ, разработчиками была создана информационно-аналитическая система прогноза при ИМ, которая позволяет осуществлять оптимизированное динамическое управление проводимой терапией ИМ за счет реализации эффекта «обратной связи». Система автоматически определяет значения прогностических индексов, в зависимости от значения которых может быть рекомендовано как расширение режима так и пролонгация внутрибольничного лечения. При этом были установлены критерии, при которых рекомендовалась интенсификация терапии, освидетельствование МСЭ с определением нетрудоспособности пациента уже во время стационарного периода ведения больного ИМ, «усиленный режим» поликлинического наблюдения, в ряде случаев - отказ от санаторно-курортного лечения. В ряде случаев рекомендуется строго индивидуальный режим физической реабилитации под контролем лечащего врача и инструктора по лечебной физкультуре.

Таким образом, итоги многолетней совместной работы математиков и врачей кардиологов были реализованы в предложенной системе прогноза, использование которой может существенно помочь практическому кардиологу, врачу скорой помощи, кардиореаниматологу, врачу отделения реабилитации и восстановительного лечения специализированной кардиологической поликлиники, а, в дальнейшем, и участковому доктору в выработке правильной тактики лечебных мероприятий в том или ином конкретном случае ИМ. В результате была создана и приобрела новые качественные черты единая комплексная система динамического мониторинга и прогноза при инфаркте, направленная на улучшение лечебно-реабилитационных мероприятий при данном страдании.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абакумов Ю.Е., Васюк Ю.А., Захарова Т.Ю. и др. Прогноз раннего постинфарктного периода при осложненном инфаркте миокарда // Кардиология. 1993. - Т. 33, № 2. - С. 27-30.
2. Абрамкин Д.В., Явелов И.С., Грацианский Н.А. Сердечно-сосудистые рефлексорные тесты после недавно перенесенного инфаркта миокарда: связь с прогнозом заболевания // Кардиология. 2004. - №3. - С. 37-46.
3. Алейникова Л.И., Пичугина С.А. Опыт применения математической оценки состояния больных инфарктом миокарда на стационарном этапе реабилитации // Терапевтический архив. - 1977. - №4. - С.13-16.
4. Алексеев Д.В. Клинико-инструментальные показатели в оценке прогноза при остром инфаркте миокарда. - Автореф. дис. канд. мед. наук. - Тверь, 2005. - 20 с.
5. Ардашев В. Н., Фурсов А. Н., Конев А. В. и др. Прогнозирование развития инфаркта миокарда у больных гипертонической болезнью // Российский кардиологический журнал. - 2004. - № 2 (46). - С. 11-15.
6. Аронов Д. М., Лупанова В.П. Функциональные пробы в кардиологии. -М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 252с.
7. Аронов Д.М., Жуков Л.В. Об адаптации к физическим нагрузкам больных ишемической болезнью сердца // Кардиология, 1985. - №4. - С.136-137.
8. Аронов Д.М., Михеева Т.Г., Georgy M., Соболева В.А. Прогнозирование исхода инфаркта миокарда с использованием ранних проб с динамической нагрузкой // Кардиология. - 1990. - т.30. - № 12. - С. 23-27.
9. Аронов Д.М. Функциональные пробы в кардиологии. 2-е изд. - М.: МЕДпресс-информ, 2003- 296 с.
10. Арутюнов Г.П. , Дмитриев Д.В., Марфунина А.А., Мелентьев А.С. Прогноз острого инфаркта миокарда в зависимости от возраста и параметров очагов некроза на госпитальном этапе // Клиническая геронтология. - 1995. - №1. - С.20-22.
11. Афифи А., Эйзен С. Статистический анализ. Подход с помощью ЭВМ. - М.: «Мир», 1982. - 190с.
12. Бабарскене Р.С. Результаты и возможности прогнозирования ближайших исходов и осложнений инфаркта миокарда догоспитальном этапе. - Автореф. дис. канд. мед. наук. - Каунас, 1980. - 24 с.
13. Бала М.Ю., Межов Д.В., Шкодкина Е.Н. Алгоритизация процессов принятия решений в системе диагностики сердечно-сосудистых заболеваний // Современные аспекты кардиологии (тезисы докладов Всероссийской научной конференции по сердечной недостаточности). - Воронеж, Нальчик, 1996. - С.52.
14. Балина В.А. Клинико-прогностическое значение нейрогуморальных медиаторов у больных, перенесших инфаркт миокарда. - Автореф. дис. канд. мед. наук. - Тюмень, 2007. - 17с.
15. Барбараш О.Л., Осокина А.В., Каретникова В.Н. Прогнозирование сердечно-сосудистых осложнений у больных инфарктом миокарда и сахарным диабетом, роль CD40-лиганда // Медицина в Кузбассе. – 2010. – №2. – С.11 – 16.
16. Барышникова Г.А., Чернышева Г. В., Гасилин В.С., Алексеева Л.А. Ближайший и отдаленный прогноз инфаркта миокарда у больных с различными сопутствующими заболеваниями в условиях длительного поликлинического наблюдения // Кремлевская медицина. - 2000. - №3. - С. 7-10.
17. Барышникова Г.А. Гасилин В.С., Чернышева Г.В. Влияние гипертрофии левого желудочка на течение и прогноз инфаркта миокарда // Кремлевская медицина. - 2001. - №1. - С. 71-74.

18. Бауэр А., Эйхгорн В., Кребер Г., Шульце Г., Сегет В., Вюстнек К.Д. Философия и прогностика. перевод с немецкого.- М.: Прогресс, 1971.- 425 с.
19. Бацигов Х.А., Сайфутдинов Р.Г. Гипергликемия и лейкоцитоз как факторы риска и прогноза осложнений при остром инфаркте миокарда // Российский национальный конгресс кардиологов. Материалы конгресса-Томск.- 2004.- С. 54.
20. Белоцерковский О.М., Виноградов А.В., Глазунов А.С. Метод раннего прогнозирования инфаркта миокарда и определения эффективности средств, предлагаемых для его терапии // Информатика и медицина / М.: Наука, 1997. - С.72-120.
21. Берштейн Л.Л. Прогнозирование развития сердечной недостаточности в течение 1 года после острого инфаркта миокарда // Сердечная недостаточность.- 2007.- Том 8.- №6.- С. 19-25.
22. Бесстужев-Лада И.В. Нормативное социальное прогнозирование : возможные пути реализации целей общества.- М., Наука.- 1987.- 214 С.
23. Бесстужев-Лада И.В. Поисковое социальное прогнозирование: перспективные проблемы общества.- М., Наука.- 1984.- 271 с.
24. Блужас И.Н. Прогнозирование течения острого инфаркта миокарда бальными системами и методом последовательной процедуры // Эпидемиология, диагностика, клиника, лечение и реабилитация сердечно-сосудистых заболеваний.- Каунас, 1984. - С.64-65.
25. Болдуева С.А., Быкова Е.Г., Леонова И.А., Ярмош И.В., Архаров И.В., Каледин А.Л., Кухарчик Г.А. Прогностическое значение диастолической функции при внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда// Кардиология.- 2012.- № 8.- С.22-25
26. Болдуева С.А., Леонова И.А., Бурак Т.Я. Фракция выброса и другие предикторы внезапной кардиальной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда // Сердечная недостаточность.- 2008.- №3.- С. 111-117.
27. Болдуева С.А., Шабров А.В., Нестеренко А.О. и др. Факторы влияющие на наступление внезапной смерти, и стратификация на группы риска больных, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология. 2006. - Т.46, № 6. - С. 64-65.
28. Булычев А.Б. Выживаемость и качество жизни у больных перенесших инфаркт миокарда.- Дисс. д-ра мед. наук. СПб, 2000. - 258 с.
29. Бурак Т.Я., Болдуева С.А., Леонова И.А. и др. Особенности изменений интервала Q-T и его прогностическая роль у больных острым инфарктом миокарда//Кардиология. - 2006. Т. 46.- № 10.- С. 21-30.
30. Василенко В.Х. Врачебный прогноз.- Душанбе. Дониш, 1982. –108 с.
31. Виноградов А.В., Арутюнов Г.П., Дмитриев Д.В., Рылова А.К., Марфунина А.А., Воеводина Н.Ю. Математический анализ закономерностей клинического течения инфаркта миокарда. // “Кибернетика в кардиологии”.- М., 1992.-С.135-140.
32. Волкова С.Ю. Прогностическая ценность определения уровня в плазме нейрогуморальных медиаторов в подостром периоде инфаркта миокарда с зубцом Q // Кардиология. -2008. - Т. 48, № 10. - С. 24-28.
33. Газарян Г. А., Спасский А. А., Лёвочкин И. Ю., Голиков А. П. Прогностическое значение раннего нагрузочного теста у больных острым инфарктом миокарда //Кардиология. 1995. - т.35. - №3. - С. 51-55.
34. Газизов Р.Р. Прогноз развития острой сердечной недостаточности у больных крупноочаговым инфарктом миокарда.-Автореф. дисс.канд.мед.наук.-М., 2007.- 24 с.
35. Гафаров В.В. , Гагулин И. В., Гафарова А. В. Инфаркт миокарда, потребление алкоголя и психосоциальные факторы //Кардиология. – 2001. – №3. – С.49.
36. Гельфанд И.М., Б.И. Розенфельд, Шифрин М.А. Очерки о совместной работе математиков и врачей.- М., Наука, 1989.- 270 с.

37. Гельфанд И.М., Розенфельд Б.И., Шифрин М.А. Очерки о совместной работе математиков и врачей (2-е, дополненное издание). - М., УРСС, 2004. - 320 с.
38. Герсалия А.Г. Физическая нагрузка средней интенсивности в оценке эффективности антигипертензивной фармакотерапии: Автореферат дисс. канд. мед. наук.- Рига,1991.- 19 с.
39. Гимаев Р.Х. Показатели сигнал-усредненной ЭКГ у больных гипертонической болезнью с различными типами суточных ритмов артериального давления// Артериальная гипертензия.- 2004.- т.11.- С.37-42.
40. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Абдрахманов В.Р., Берестов А.А., Авилова О.А. Мембранопротекторы в профилактике сердечной недостаточности при инфаркте миокарда. // «Осложнения инфаркта миокарда и их профилактика».-М.,1990.- С.40-54.
41. Головенкин С.Е., Гулакова Т.К., Кузьмич Р.И. Модель логического анализа для решения задачи прогнозирования осложнений инфаркта миокарда// Вестник Сибирского государственного аэрокосмического университета им. Академика М.Ф. Решетнева. – 2010. – Т.30,№4. – С.68 – 73.
42. Головенкин С.Е., Миркес Е.М., Фомин Ю.Н., Россиев Д.А. Нейронные сети при прогнозировании течения заболеваний сердечно-сосудистой системы.- Нейроинформатика, её приложения и анализ данных.- XVII Всероссийский семинар, Красноярск, 2009.- 43-45
43. Головенкин С.Е., Симулин В.Н., Пилипецкая Е.Ю., Россиев Д.А. Прогнозирование рецидива инфаркта миокарда с использованием компьютерных нейронных сетей.- Нейроинформатика, её приложения и анализ данных.- XVII Всероссийский семинар, Красноярск, 2009.- С.42-43
44. Горелик А. Л., Гуревич И. Б., Скрипкин В. А. Современное состояние проблемы распознавания // “Радио и связь”, 1985.- С.25-30.
45. Гофман Е.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. и др. Первые результаты исследования. Прогноз ИБС //Клиницист. – 2012. – №1. – С.56 – 63.
46. Гуляев Н.И. Прогнозирование отдаленных исходов инфаркта миокарда у больных молодого и среднего возраста.- Дисс. канд. мед наук.- Санкт-Петербург, 2009.-164 с.
47. Дембо А.Г., Земцовская Э.В. Спортивная кардиология/ Руководство для врачей.- Л.:Медицина, 1989.- 464с.
48. Дрейпер Н., Смит Г. Прикладной регрессионный анализ.- т.2.- М.:Финансы и статистика.-1987.- 351с.
49. Жилинская И.М. Прогнозирование систолической дисфункции левого желудочка на основании ранней оценки больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ.- Дисс. канд. мед наук.-Тюмень, 2008.-105 с.
50. Зволинская Е.Ю. , Александров А.А.Оценка риска развития сердечнососудистых заболеваний у лиц молодого возраста //Кардиология. – 2010 – №8 – С.37 – 47.
51. Зорина Л.А. Прогнозирование течения ИБС после инфаркта миокарда.- дис. канд. мед. наук. -М., 1993.-164 с.
52. Зыков М.В., Кашталап В.В., Зыкова Д.С. Прогнозирование осложнений инфаркта миокарда в течении одного года наблюдения //Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т.26, №4. – С.41 – 46.
53. Иванов Г.Г., Сметнев А.С., Сыркин А.Л., Дворников В.Е., Гиляровский С.Р., Радзевич А.Э. Основные принципы прогноза и профилактики внезапной сердечной смерти // Кардиология, 1998.-№12.- С.64-73.
54. Калинина В.Н., Панкин В.Ф. Математическая статистика. М., Высшая школа.- 1994.- 260 с.
55. Карпов Ю.А., Сетин В.Ф., Ноева Е.А., Шиблева В.В., Подиновская Я.А. Прогностическое значение данных велоэргометрии у больных с нестабильной стенокардией // Кардиология, 1993.-№10.-С.8-12.

56. Карпов Ю.А. Инфаркт миокарда: на перекрестке мнений. Принципы ведения больных после инфаркта миокарда: профилактика осложнений с первых часов заболевания // *CONSILIUM medicum*.- 2006.- №8.- С.12-15.
57. Клейменова Е.Н. Ближайшие и отдаленные исходы нетрансмурального инфаркта миокарда.- Дис. канд. мед. наук. -М., 1992.-148 с.
58. Ключев В.М. , Ардашев В.Н., Литвинов А.М., Врублевский О.Ю., Чернецов В.А. Способ прогнозирования осложнений больного инфарктом миокарда.- Патент на изобретение RU 2197173
59. Кошелева Н.А., Ребров А.П. Традиционные факторы риска и прогнозирование развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза// *Клиницист*. – 2011. – №2. – С.39 – 45.
60. Куламбаев Б.Б., Иванов Г.Г. Электрокардиография высокого разрешения: некоторые методы, подходы при анализе поздних потенциалов желудочков// *Кардиология*.- 1994.- т.15.- С.15-21.
61. Куприянова А.В. Прогнозирование исходов госпитального периода и клинкоморфологические параллели при остром инфаркте миокарда .- Автореф. дис. канд. мед. наук.- Иркутск, 2006.-20 с.
62. Кэмпбелл В.Ф. Международное руководство по инфаркту миокарда.- М., 1997.- 87с.
63. Лаане П.Г., Шипилова Т.В. Исход и течение ИБС у больных с нормальными и измененными коронарными артериями при 10-15 летнем наблюдении // *Тер. арх.*, 1995.- №4.-С.69-71.
64. Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Прогнозирование сердечно-сосудистого риска у работников локомотивных бригад на забайкальской железной дороге // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. – 2010. – №3. – С.322 – 324.
65. Лещинский Л.А., Пономарев С.Б., Мультиановский Б.Л., Липовецкий Ю.М. Прогнозирование трудоспособности после перенесенного инфаркта миокарда на основании компьютерной обработки результатов велоэргометрического тестирования на госпитальном этапе реабилитации// *Кардиология*, 1994.- №11.- С. 20-22.
66. Лещинский Л.А., Мультиановский Б.Л., Пономарев С.Б. Влияние комплексной медикаментозной терапии на реадaptацию к физическим нагрузкам больных, перенесших инфаркт миокарда// *Казанский медицинский журнал*. -1993.- Т. 74.- № 5.- С. 344-345.
67. Лещинский Л.А., Мультиановский Б.Л., Пономарев С.Б. Динамические нагрузочные пробы в оценке реабилитации больных инфарктом миокарда// *Клиническая медицина*.- 1996.- № 5.- С.27-29.
68. Лещинский Л.А., Мультиановский Б.Л., Пономарев С.Б. Способ определения функционального состояния сердца при инфаркте миокарда.- Патент на изобретение № RU 2069967.
69. Лещинский Л.А., Мультиановский Б.Л., Пономарев С.Б., Петров А.Г. Артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца: клинко-эхокардиографические аспекты// *Клиническая медицина*.-2003.-№11.-С.42-46.
70. Лещинский Л.А., Пономарев С.Б., Липовецкий Ю.М. и др. Способ прогнозирования отдаленного исхода инфаркта миокарда.- Патент на изобретение № RU 2114552.
71. Лещинский Л.А., Пономарев С.Б., Логачева И.В., Тюлькина Е.Е., Русяк И.Г., Фархутдинов А.Ф., Мультиановский Б.Л., Суфиянов В.Г., Петров А.Г., Димов А.С., Стародубцев И.Б. К вопросу использования высоких информационных технологий в прогнозировании исходов сердечно-сосудистых заболеваний// *Клиническая медицина*.- 2000.- т.48.- №1.- С.31-34.
72. Лещинский Л.А., Пономарев С.Б., Мультиановский Б.Л. Способ контроля реадaptации к физическим нагрузкам после инфаркта миокарда.- Патент на изобретение № 2103907 от 10.02.98.
73. Лещинский Л.А., Пономарев С.Б., Мультиановский Б.Л., Липовецкий Ю.М. Способ

- прогнозирования трудоспособности после перенесенного инфаркта миокарда. Патент на изобретение № RU 2073486.
74. Лещинский Л. А., Мультиановский Б. Л., Пономарев С. Б., Петров А. Г. Артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца: клинико-функциональные аспекты. Клиническая медицина. - 2005. - Том 83, № 6. - С. 33-37.
 75. Лещинский Л.А. Деонтология в практике терапевта.- М.:Медицина, 1989.- 208 с.
 76. Липовецкий Б.М. Инфаркт, инсульт, внезапная смерть. Факторы риска, предвестники, профилактика.- М.:Специальная литература, 1997.- 191с.
 77. Липовецкий Б.М. Функциональная оценка коронарного кровотока у человека.- Л.: Наука, 1985.- 167с.
 78. Липовецкий Ю.М. Графическая оптимизация решения в классе теоретико-игровых распознающих алгоритмов // «Методы и средства обработки графической информации».- Горький, Изд-во ГГУ, 1991.- С.94-108.
 79. Лобаева В.И., Рылова А.К., Жемерикина Е.В. Математический подход к анализу результатов пробы с физической нагрузкой // “Кибернетика в кардиологии”.- М., 1992.- С.151-153.
 80. Логачева И.В., Пономарев С.Б., Баранцева Н.Г. Способ прогнозирования тяжести аритмического синдрома при инфаркте миокарда.- Патент на изобретение № RU 2518133
 81. Логачева И.В., Пономарев С.Б., Русяк И.Г. и др. Способ прогнозирования утраты трудоспособности при инфаркте миокарда. - Патент на изобретение № RU 2140649.
 82. Логачева И.В., Баранцева Н.Г., Пономарев С.Б. Динамика основных параметров холтеровского мониторирования электрокардиограммы у больных инфарктом миокарда с желудочковыми нарушениями ритма сердца//Казанский медицинский журнал.-2013.-т.92.-№2.- С.176-178.
 83. Ложкина Н.Г., Максимов В.Н., Куимов А.Д., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Проблемы прогнозирования исходов острого коронарного синдрома// Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4.- С.25-30.
 84. Лопатин Ю.М. Факторы, определяющие прогноз у больных инфарктом миокарда с дисфункцией левого желудочка (уроки регистра TRASE)// Сердце.- 2005.-№5.- С. 290-294.
 85. Лутай М.И., Воронков Л.Г. Стабильная и вазоспастическая стенокардия: механизмы, лечение, прогноз.- К.: Здоровья, 1995.- 176с.
 86. Лямина Н.П., Разборова И.Б., Носенко А.Н. и др. Гиподинамия у больных ишемической болезнью сердца и физические тренировки в её коррекции //Клиницист. – 2012. – №2. – С.17 – 23.
 87. Малышева А.А., Масленников О.В. Изучение вязкости крови для оценки периферического кровообращения сердца // Кардиология, 1977.-№5.-С.36-40.
 88. Манжуловский В.Н., Mohammed A., Lukasevych I.I. Прогностическая роль факторов риска при реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями// Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. – 2011. – №6. – С.85 – 87.
 89. Манцерова О. А. Прогнозирование развития инфаркта миокарда у больных гипертонической болезнью.- дисс. канд. мед.наук.- М.,2004.- 104 с.
 90. Минаков Э.В., Астахова М.А. Способ прогнозирования вероятности развития острой аневризмы сердца.- Патент на изобретение №2469638
 91. Митьков В.В., Сандриков В.А. (ред.) Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике.- V том.- М.: ВИДАР, 1998.- 456с.
 92. Молянова А.А., Никулина Н.Н.Прогностическая значимость нарушений ритма и внутржелудочковой проводимости у больных острым инфарктом миокарда //Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2012. – №1. – С.138 – 143.

93. Морозова И.С., Садыков С.С., Белякова А.С. Исследование математических моделей диагностики и прогнозирования ССЗ (на основе стенокардии и инфаркта миокарда) //Алгоритмы, методы и системы обработки данных. – 2012. – №20. – С.52 – 62.
94. Мультиановский Б.Л. Применение системы динамического контроля реадaptации к физическим нагрузкам для оценки различных вариантов комплексной терапии инфаркта миокарда.- Автореферат дисс. к.м.н. – Екатеринбург, 1993.-23с.
95. Мухортов В.В. Значение характера вегетативной регуляции сердечного ритма в оценке тяжести течения и возможного исхода инфаркта миокарда.- Автореферат дисс. ...канд. мед. наук.- Саратов, 1999.- 22.с
96. Никитин Н.П., Аляви Ф.Л., Голоскокова В.Ю., Маджитов Х.Х. Особенности процесса позднего ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, и их прогностическое значение//Кардиология.- 1999.-№1.-С.54-59.
97. Николаева Л.Ф., Аронов Д.М. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца.- М.: Медицина, 1988.- 288с.
98. Олимов Н.Х. , Джумаева М.Д., Мавлонов Б.Н. Прогнозирование жизнеопасных аритмий и риска развития реинфаркта у больных постинфарктным кардиосклерозом с безболевогой формой ишемии миокарда//Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. – 2013. – №1. – С.51 – 56.
99. Панина Ю. Н. Моделирование и прогнозирование острого инфаркта миокарда в зависимости от факторов риска, лабораторных параметров и качества жизни.- дисс.к.м.н., Курск, 2013.-166 с.
100. Петрунина Е.В. , Волкова Н.А.Математическое обеспечения прогнозирования кардиальных событий при ишемической болезни сердца// Математическое и программное обеспечение систем в промышленной и социальной сферах. – 2011. – №1. – С.31 – 35.
101. Пономарев С.Б., Лещинский Л.А., Петров А.Г., Русяк И.Г., Фархутдинов А.Ф., Романова З.Д. Способ определения локализации стенозов передней межжелудочковой артерии сердца.- патент на изобретение RU 2160052
102. Пономарев С.Б., Лещинский Л.А., Русяк И.Г. Очерки прогнозирования в кардиологии.- Ижевск, 2000.- 192 с.
103. Пономарев С.Б., Логачева И.В., Лещинский Л.А. и др. Способ прогнозирования состояния больного после инфаркта миокарда.- Патент на изобретение RU № 2144192.
104. Пономарев С.Б., Тоцкий С.И., Тенев В.А., Туленков А.М. Автоматизированная система мониторинга качества медицинской помощи в уголовно-исполнительной системе как инструмент социально-экономического управления.- Ижевск.: Изд-во ИжГТУ, 2009.- 92с.
105. Попов В.Г. Барышникова Г.А. Соловьев С.И. Прогнозирование сложных желудочковых аритмий в различные периоды инфаркта миокарда // Кардиология-1983.- № 1. - С.10-16.
106. Пракопчик И.В. Значение ремоделирования миокарда и показателей нагрузочных проб в оценке течения и выборе лечения больных инфарктом миокарда.- дис. канд. мед. наук. Смоленск, 2010.-121 с.
107. Преварский А.Н. Проведение велоэргометрической пробы с дозированной физической нагрузкой/ Методические рекомендации.- Киев, 1985.- 12с.
108. Прогностика. Терминология. (Сборник научно-нормативных терминов. Вып.109).- М.:Наука, 1990. - 56 с.
109. Прохоренко И.О. Метод нейросетевого моделирования и его использование для прогнозирования развития соматической патологии у лиц старших возрастных групп //Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №1. – С.70.

110. Пылькин А.Н., Якушин С.С., Суснина А.В., Сазонова Н.С. Анализ проблем разработки системы прогнозирования рецидива инфаркта миокарда на базе аппарата искусственных нейронных сетей// Межвуз. сб. научн. трудов «Вычислительные машины, комплексы и сети».- Рязань, РГРТА, 1999. – С.53-54.
111. Рокицкий П.Ф. Биологическая статистика.- Минск. Высшая школа., 1973.- 256 с.
112. Рузов В.И., Гимаев Р.Х., Крестьянинов М.В., Халаф Х., Рябова Л.Г., Машин Е.В., Скворцов Д.Ю. Способ прогнозирования и стратификации степени риска возникновения желудочковых нарушений ритма сердца у больных артериальной гипертонией.- патент № 2454171 RU от 27.06.2012
113. Руководство по профилактической медицине / перевод с английского.- М.: Новая слобода, 1993.-С.13-15.
114. Рябинин В.А, Ельков А.Н. Лечение инфаркта миокарда.- М., 1989.-120 с.
115. Рябинин В.А. Приоритетные направления фармакотерапии по предупреждению летальных исходов при остром инфаркте миокарда // Осложнения инфаркта миокарда и их профилактика.- М., 1990.- С.54-63.
116. Саблин В.М. Клинические аспекты прогнозирования при крупноочаговом инфаркте миокарда.- Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва, 1997. -20 с.
117. Сайфутдинов Р.Р. Компоненты антифосфолипидного синдрома в оценке тяжести и прогноза у больных с острым инфарктом миокарда.- Дис. канд. мед. наук.- Казань, 2010.-101 с
118. Салпагарова С.М. Прогностическая оценка результатов однофотонной эмиссионной компьютерной томографии сердца С 99mTc-технетрилом у лиц, перенесших инфаркт миокарда.- Автореф. дис. канд. мед. наук.- Томск, 2002.-28 с
119. Семенова И.А. Значение ремоделирования миокарда и показателей нагрузочных проб в оценке течения и выборе лечения больных инфарктом миокарда.- Автореф. дис. канд. мед. наук Архангельск, 2011.-21 с.
120. Симулин В.Н. Сравнительная оценка ближайшего и отдаленного прогноза у пациентов с Q-волновым и не Q-волновым острым инфарктом миокарда.- Дис. канд. мед. наук.- Красноярск, 2010.-136 с
121. Ступелис И.Г. Прогнозирование в кардиологии.- Вильнюс, Минтис.- 1971.- 163 с.
122. Сумароков А.Б. Риск-стратификация больных ишемической болезнью сердца// Русский медицинский журнал .-1998.-№14.-С. 2-4
123. Сумин А.Н., Кобякова О.В., Голимзянов Д.М. Прогностическое значение показателей диастолической функции левого желудочка и мышечного статуса у пожилых пациентов, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология.- 2007. - Т. 47, № 6. - С. 21-26.
124. Суснина А.В. Математическое и программное обеспечение системы прогнозирования рецидивирующего инфаркта миокарда на основе искусственных нейронных сетей.- Автореф. дис. канд. мед. наук.- Рязань, 1999.- 24 с.
125. Сыркин А.Л., Гельфанд И.М., Розенфельд Б.И., Шифрин М.А. Типы клинического течения острого периода инфаркта миокарда и их прогностическое значение // Кардиология.- 1986.- № 9. - С.9-15.
126. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда.- М.: Медицина, 1997.- 386с.
127. Тарасов Н.И. Значение показателей внутрисердечной гемодинамики у больных инфарктом миокарда в прогнозировании развития сердечной недостаточности. // Клиническая медицина.- 2001. - № 7. - С. 32 -35.
128. Тиньков А.Н., Московцева Н.И., Столбова М.В. Алгоритмы прогнозирования неблагоприятного течения ИБС после впервые перенесенного инфаркта миокарда //Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №1. – С.59 – 69.

129. Трофимов Г.А., Ардашев В.Н., Серова Л.С. Разрыв сердца в остром периоде инфаркта миокарда, прогнозирование и пути профилактики // Клин. медицина.-1994.- № 6.-С.22-25.
130. Фирстов Д.А., Нечаева Г.И., Друк И.В., Ткаченко Т.В. Прогнозирование неблагоприятных исходов у больных, перенесших инфаркт миокарда на фоне нарушения углеводного обмена //Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – №7. – С.145 – 150.
131. Фонсова Е.А. Прогнозирование течения острого инфаркта миокарда у мужчин в возрасте до 60 лет.- Автореф. дис. канд. мед. наук. - М., 1989.-22 с.
132. Халфен Э.Ш. Кардиологический центр с дистанционным и автоматическим наблюдением за больными.- М.: Медицина, 1980.- 189с.
133. Хартман К. Планирование эксперимента и исследование технологических процессов.- М.: Мир.- 1977 .- 245 с.
134. Хейфец З.Н. Велоэргометрия как психологический нагрузочный тест у больных, перенесших инфаркт миокарда // Тер архив.- 1983.-№5.- С.30-31.
135. Холматова К.К. Предикторы осложнений и прогноз у больных инфарктом миокарда при впервые выявленных нарушениях углеводного обмена.- Автореф. дис. канд. мед. наук.- Архангельск, 2012.-28 с.
136. Цеденова Е.А., Волов Н.А., Лебедева А.Ю. Выбор метода диагностики для оценки степени риска сердечно-сосудистых осложнений и летальности у больных Q-образующим инфарктом миокарда // Рос. кардиол. журн.- 2007. - № 4. - С. 83-91.
137. Чернавский С.В., Фурсов А.Н., Потехин Н.П., Яковлев В.Н. Обоснование мероприятий по профилактике кардиоцеребральных осложнений при метаболическом синдроме на основе методов математического прогнозирования //Клиницист. – 2011. – №4. – С.21 – 26.
138. Чернецов В.А. Диагностика, прогнозирование превентивная терапия осложнений крупноочагового инфаркта миокарда после применения тромболитической терапии.- Дисс. д-ра мед.наук.- М., 2000. - 243 с.
139. Честухин В.В., Колчанова С.Г., Найдич А.М. Может ли фракция выброса быть мерой оценки реваскуляризации миокарда// Сердечная недостаточность.- 2005.-№6.- С. 62-65.
140. Чурин В.Д. Некоторые методы диагностики ишемической болезни сердца // Ишемическая болезнь сердца.- Л.: Медицина, 1977.-С.99-107.
141. Чхиквадзе М.А., Лукьянова Е.Б., Спасский А.А., Шахина М.Ю. Прогностическое значение фракции выброса и индекса асинергии у больных, умерших в остром периоде инфаркта миокарда // Осложнения инфаркта миокарда и их профилактика.- М., 1990.-С.27-39.
142. Шевченко Ю.Л., Шихвердиев Н.Н., Оточкин А.В. Прогнозирование в кардиохирургии.- Санкт-Петербург, Москва, Харьков, Минск.: Питер, 1998.- 200 с.
143. Шопин А.Н. , Ховаева Я.Б., Бурдина Е.Н. Прогнозирование повторного инфаркта миокарда у больных с постинфарктным кардиосклерозом //Практическая медицина. – 2011. – №48. – С.135 – 138.
144. Штейн Л.Б. Опыт прогнозирования в медицине с помощью ЭВМ.-Л., Изд-во Ленингр. ун-та, 1987.-146с.
145. Штейн Л.Б. Прогноз развития осложнений при инфаркте миокарда по таблицам, составленным на основании изучения 1237 историй болезни лиц, перенесших инфаркт миокарда // Терапевт. архив.-1983. - № 5.-С.15-25.
146. Шувалов С.С. Особенности клинического течения острого инфаркта миокарда и отдаленный прогноз при использовании в терапии тромболитических препаратов в сочетании с антигипоксантами.- Дисс. канд. мед. наук.- Саратов, 2006.-152 с.
147. Шульман В.А., Шестерня П.А., Головенкин С.Е. , Родионов В.В. Прогностическая оценка фибрилляции предсердий у больных инфарктом миокарда //

- Российский национальный конгресс кардиологов: Материалы конгресса. - Томск, 2004. - С. 550-551.
148. Abidscov J.A., Vincent G.V., Evans K., Burgess M.J. Distribution of body surface ECG potentials in familial QT interval prolongation // *Am J Car*, 1981.-№347.-P.480.
 149. ACC/AHA 2007. Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery// A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery).-2007.-224 p.
 150. Ali A. S. et al. Clinical predictors of heart failure in patients with first acute myocardial infarction // *Am. Heart J.* 1991. - V. 38. - P. 1133 – 1139
 151. Bachman K., Niederer W., Fuchs H., Holsberger H. Prognosis of coronary heart disease patients evaluated by data obtained by invasive and noninvasive methods // *Prognosis of coronary heart disease.* – Berlin, 1983.-P. 24-35.
 152. Bain C., Siskind V., Neilson G. Site of care and survival after acute myocardial infarction // *Med J Aust*, 1981.- v.2.-№4.- P.185-188.
 153. Behar S., Goldbourd U., Reicher-Reiss H., Kaplinsky E. Principal investigators of the SPRINT Study. Prognosis of acute myocardial infarction complicated by primary ventricular fibrillation // *Am J Cardiol*, 1990.-v.66.-P.1208-1211.
 154. Berger P.B., Roucco N.A., Ryan T.J., Frederick M.M., Podrid P.J. TIMI investigators. Incidence and significance of ventricular tachycardia and fibrillation in the absence of hypotension or heart failure in acute myocardial infarction treated with recombinant tissue-type plasminogen activator: results from the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial // *Am Coll Cardiol*, 1993.-№22.-P.1773-1779.
 155. Berning J. Launbjerg J., Appleyard M. Echocardiography algorithms for admission and predischage prediction of mortality in acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* 1992. - V. 69, № 19. - P. 1538 - 1544.
 156. Berton G., Codiano R., Measo S., De Toni R., Mormino P. Prognostic significance of hyppertension and albuminuria for early mortality after acute myocardial infarction // *Journal of hypertension*, 1998.- v.16.-№4.- P.525-530.
 157. Bigger J. T. et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction // *Circulation.* 1992. - V. 85. - P. 164-171.
 158. Bigger J.T., Fless J.L., Kleiger R. The multicenter postinfarction research group: The relationship among ventyricular arhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in 2 years after myocardial infarction // *Circulation*, 1984.-v.69.- P.250-255.
 159. Bittl J.A., Levin D.C. Coronary arteriography // In: *Heart Disease. A textbook of Cardiovascular Medicene* / Ed. E.Braunwald.- 5-th edition.- Philadelphia.: W.B.saunders Co, 1997.-P.788.
 160. Bodi V., Sanchis J., Llacer A. et al. Prognostic markers of non-ST elevation acute coronary syndromes // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2003. – Sep; 56(9).- P. 857–864.
 161. Bodi V., Sanchis J., Llacer A. Multimarker risk strategy for predicting 1-month and 1-year major events in non-ST-elevation acute coronary syndromes // *Am. Heart. J.* – 2005. – №149.- P. 268–274.
 162. Bodi V. Sanchis J., Llacer A. et al. Risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: predictive power of troponin I, C-reactive protein, fibrinogen and homocysteine / *Int. J. Cardiol.* – 2005. – Feb 15; 98(2).-P. 277–83.
 163. Bonatti V., Rolli A., Botti G. Recording of monophasis action potential of the right ventricle in long QT syndromes complicated by severe ventricular arrhythmias// *Eur Hert J*, 1983.-№4.-P.168-171.
 164. Bonow R., Bacharsch S.L., Green M.V. Prognostic implications of symptomatic versus asymptomatic (silent) myocardial ischemia induced by exercise in mildy

- symptomatic and in asymptomatic patients with angiographically documented coronary artery disease // *Am J Cardiol*, 1987.-v.60.- P.778-783.
165. Braunwald E. Acute myocardial infarction: Pathological and clinical manifestations// *Heart Disease*, 2d /ed: E. Braunwald .- Philadelphia, 1984.-P.1262.
 166. Bruce R.A. Prognosis of coronary heart patients evaluated by noninvasive methods.// *Prognosis of coronary heart disease. Prognosis of coronary atherosclerosis.* – Berlin.: Springer- Verlag, 1983.- P.16-23.
 167. Califf R. M. The GUSTO trial and the open artery theory// *European Heart Journal*.- 1997- № 18.- P. 2–10.
 168. Califf R.M., Wagner G.D. (eds) *Acute Coronary Care: principles and practice*.- Boston.: Martinus Nijhoff, 1985.- 786 p.
 169. Carlos M.T., Smart S.C., Wynsen J.C., Sagar K.B. Dobutamine stress echocardiography for risk stratification after myocardial infarction // *Circulation*, 1997.- v.95.- P.1402-1410.
 170. Carluccio E. et al. Prognostic value of left ventricular hypertrophy and geometry in patients with a first, uncomplicated myocardial infarction // *International Journal of Cardiology*. 2000. - V. 74, №№ 2 - 3. - P. 177 - 183.
 171. Carmo P., Ferreira J., Aguiar C. et al. Does continuous ST-segment monitoring add prognostic information to the TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores? // *Ann. Noninvasive. Electrocardiol.* – 2011. – Jul; 16(3).- P. 239–49.
 172. Chiriboga D., Yarzebsky J., Goldberg R.J., Gore J.M., Alpert J.S. Temporal trends (1975 through 1990) in the incidence and case-fatality rates of primary ventricular fibrillations complicating acute myocardial infarction. A community wide perspective // *Circulation*, 1994.-v.89.-P.998-1003.
 173. Clemmensen P., Ohman E.M., Sevilla D.C. Changes in standard electrocardiographic ST-segment elevation predictive of successful reperfusion in acute myocardial infarction // *Am J Cardiol*, 1990.-v.66.-P. 1407-1411.
 174. Cohn P.F. The role of noninvasive cardiac testing after an uncomplicated myocardial infarction // *N Engl J Med*, 1993.- v.390.-P.90-95.
 175. Correia L. C., Andrade B. B., Borges V. M. et al. Prognostic value of cytokines and chemokines in addition to the GRACE Score in non-ST-elevation acute coronary syndromes / *Clin. Chim. Acta.* – 2010. – Apr. 2; 411(7–8).- P. 540–545.
 176. Cox D.R. Regression models and life-tables (with discussion) // *J R Stat Soc*, 1972.- v.34.-P.187-220.
 177. Cripps T. R. et al. Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: clinical evaluation of a new analysis method // *Br. Heart. J.* 1991. - V. 65.-P. 14-19.
 178. Damman P., Woudstra P., Kuijt W. J., Kikkert W. J., van de Hoef T. P., Grundeken M. J., Harskamp R. E., Henriques J. P., Piek J. J., Tijssen J. G., de Winter R. J. Short- and long-term prognostic value of the TIMIRisk score after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction // *J. Interv. Cardiol.* – 2013. – Feb; 26(1).- P. 8–13.
 179. Darbal D., Luck J., Davidson N. Sensitivity and specificity of QT dispersion for identification of risk of cardiac death in patients with vascular disease // *Brit Med J*, 1996.- v.312.- P.874-878.
 180. Davidsen M., Bronnum - Hansen H., Jorgensen T. et al. Trends in incidents, case fatality and recurrence of myocardial infarction in the Danish MONICA population 1982-1991 // *Eur. J. Epidemiol.* - 2001. - 17. - №12. -P. 1139-1145.
 181. Davies C.H., Ormerod O.J. Failed coronary thrombolysis // *Lancet*, 1998.-v.351.- P.1191-1194.
 182. Day C.P., McComb J.M., Matthews J., Campbell R.W.F. Reduction in QT dispersion by sotalol following myocardial infarction // *Eur Heart J*, 1991.-v.12.-P.423-427.

183. De Ambroggi L., Bertony T., Locati E., Floppy A. Mapping of body surface potential in patients with the ideopathic long QT syndrome // *J Am Cardiol*, 1986.-v.74.-P.1334-1345.
184. Dewhurst N.G., Hannan W.J., Muir A.L. Ventricular performance and prognosis after primary ventricular fibrillation complicated acute myocardial infarction // *Eur Heart J*, 1984.-№5.-P.275-281.
185. Ditrich J., Gilpin E., Nicod P., Cali G., Henning H., Ros J.J. Acute myocardial infarction in women: influence of gender on mortality and prognosis variables// *Am J Cardiol*, 1988.-v.62.-P.1-7.
186. Eldar M., Canetty M., Rotstein Z., Boyko V., Gottlieb S., Karlinsky E., Behar S. Significance of paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era // *Circulation*, 1998.-v.97.-№10.-P. 965-968.
187. Ellestad M., Wan M. Predictive implication of stress testing. Follow-up of 2700 subjects after maximum treadmill stress testing // *Circulation*, 1975.- v.81.- №2.-P.363-369.
188. Ericsson S.V., Caidahl C., Hamsten A. Long-term prognostic significance of M-mode in echocardiography in young men after myocardial infarction // *Br. Heart J*. 1995. - Vol. 31, № 2. - P. 124-130.
189. Feinberg M.S., Boyko V., Godbout U., Reicher-Reiss H., Mandelzweig L., Zion M., Kolinsky E., Behar S. Early risk stratification of patients with a first inferior wall acute myocardial infarction // *Int J Cardiol*, 1995.- v.48.-№1.- P.31-38.
190. Ferrari R. Prognostic benefits of heart rate reduction in cardiovascular disease /R. Ferrari //*Eur. Heart J*. – 2003. – Vol.5. – P.10 – 14.
191. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction // *Circulation*. 1995. -V. 91.-P. 999- 1005.
192. Fresco C. et al. Very early assessment of risk for in-hospital death among 11,483 patients with acute myocardial infarction. GISSI investigators // *Am Heart J*. 1999.-№6,Pt. 1.-P. 1058- 1064.
193. Furberg C.D., Psaty B.M. Calcium antagonist: antagonists or protagonists of mortality in elderly hypertensives? // *J Am Geriatr Soc*, 1995.-v.43.-P.1309-1310.
194. Furlanello F., Bertoldy A., Dallago M. Atrial fibrillation: mechanism and therapeutic strategies // *Atrial Fibrillation in top-level athletes.- Armonc*, 1994.-P. 203-209.
195. Galatius-Jensen S. et al. Sex related differences in short and long term prognosis after acute myocardial infarction: 10 year follow up of 3073 patients in database of first Danish verapamil infarction trial // *BMJ*. 1996. -V. 313.-P. 137- 140.
196. Glancy J.M., Garratt C.J., Woods K.L., de Bono D.P. Use of lead adjustment formulas for QT dispersion after myocardial infarction // *Br Heart J*, 1995.-v.74.-P.676-679.
197. Gorog D. , Ahmed N., Davies G. Elevated plasma lipid peroxide levels in angina pectoris and myocardial infarction//*Cardiovascular Pathology*. – 2012. – Vol.21,N2. – P.153 – 157.
198. Granger C. B. et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events // *Arch. Intern. Med*. 2003. - V. 163. - P. 2345 -2353.
199. Greenland P., Reicher-Reiss H., Goldbourt U., Behar S. Israeli SPRINT Investigators in-hospital and 1-year mortality in 1524 women after myocardial infarction – comparison with 4315 men // *Circulation*,1991.-v.83.-P.484-491.
200. Habash-Bseiso D.E., Rokey R., Berger C.J. et al. Accuracy of noninvasive ejection fraction measurement in a large community-based clinic// *Clin Med Res* 2005.- № 3.- P.75-82.
201. He L. P., TangX. Y., Ling W. H. et al. Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndromes: a meta-analysis of longitudinal studies // *Heart*. – 2010. – Mar; 96(5).- P. 339–46.
202. Helmers C. Short and longterm prognostic indices in acute myocardial infarction. A clinical study of 606 patients // *Acta med Scand*, 1974.-v.555.- P.7-26.

203. Hemingway H., Shipley M., Britton A. et al. Prognosis of angina with and without a diagnosis: 11 year follow up of the Whitehall II prospective study // *BMJ: Br. Med. J.* - 2003. Vol. 327, № 7420. - P. 895.
204. Henderson A.R., Gerhard W., Apple F.S. The use of biochemical markers in ischaemic heart disease: summary of the roundtable and extrapolations // *Clinica Chimica Acta*, 1998.- v.272.-№1.- P.93-100.
205. Henriques J. Medical prognostic systems // *Acta Medica Portuguesa*, 1997.- v.10.-№11.- P.741-744.
206. Higham P.D., Furniss S.S., Campbell W.F. QT dispersion // *Br Heart J*, 1994.-v.71.-P.508-510.
207. Hill J.A., Friedman P.L. Measurement of QT interval and QT dispersion // *Lancet*, 1997.- v.394.- P.894-896.
208. Hillis G.S., Fox K.A. Cardiac troponins in chest pain can help in risk stratification // *Brit Med J*, 1999.-v.319 (7223).-P.1451-1452.
209. Hogg K., Swedberg K., McMurray J. Heart Failure with preserved left ventricular systolic function. Epidemiology, Clinical Characteristics, and Prognosis// *J Am Coll Cardiol*. 2004.- 43.- P. 317-327
210. Iesaka Y., Nogami A., Aomema K. Prognostic significance of sustained monomorphic ventricular tachycardia induced by programmed ventricular stimulation using up to three extra-stimuli in survivors of acute myocardial infarction // *Am J Cardiol*, 1990.-v.65.- P.1057-1063.
211. Iliceto S., Caiati C., Ricci A., Amico A., D'Ambrossio G., Ferri G.M., Lagioia R., Rizzon P. Prediction of cardiac events after uncomplicated myocardial infarction by cross-sectional echocardiography during transesophageal atrial pacing // *Intern J Cardiol*, 1990.-v.28.-P.95-97.
212. Janse M.J., Wit A.L. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction // *Physiol Rev*,1989.-v.69.-P.1049-1169.
213. Kaltenbach M., Bussmann W. Prognostic relevance of findings from invasive and noninvasive investigations in coronary heart disease patients // *Prognosis of coronary heart disease* .- Berlin, 1983.- P.44-53.
214. Kameczura T., Bryniarski L., Surowiec S. et al Myocardial infarction caused by pharmacological substances – case description and literature review // *Postep Kardiol Inter.* – 2013. – Vol.9, N33. – P.250 – 255.
215. Kannel W.B., Sorlie P., McNamara P.M. Prognosis after myocardial infarction. The Framingham Study // *Am J Cardiol* 1979.- 44.- P. 531-559.
216. Kannel W.B. Lessons from curbing the coronary artery disease epidemic for confronting the impending epidemic of heart failure// *Medical Clinics of North America* 2004.-№ 88: 5.-P. 1129-1133.
217. Kaplan R. C. et al. Predictors of subsequent coronary events, stroke, and death among survivors of first hospitalized myocardial infarction // *J. Clin. Epidemiol.* 2002. - V. 55, № 7. - P. 654 - 64.
218. Kjoiler E. et al. Long-term prognostic importance of hyperkinesia following acute myocardial infarction. TRACE Study Group. TRAndolapril Cardiac Evaluation // *American Journal of Cardiology*. 1999. - V. 83, № 5. -P. 655 -659.
219. Klootwijk P., Langer A., Meij S. Non-invasive prediction of reperfusion and coronary artery patency by continuous ST segment monitoring in the GUSTO-I trial // *Eur Heart J*, 1996.-v.17.- P.689-698.
220. Krumholz H.M., Butler J., Miller J., Vaccarino V., Williams C.S., De Leon C.F., Seeman T.E., Kasl S.V., Berkman L.F. Prognostic importance of emotional support for elderly patients hospitalized with heart failure // *Circulation*, 1998.-v.97.- №10.- P.958-964.
221. Krumholz H.M., Anderson J.L, Brooks N.H., et al. ACC/AHA clinical performance measures for adults with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction: a report

- of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Performance Measures on ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction).-2006.-180 p.
222. Kuo H.S., Chuang J.H., Tang G.J., Hou C.C., Chou S.S., Lui W.Y., Peng F.K. Development of a new prognostic system and validation of APACHE II for surgical ICU mortality: a multicenter study in Taiwan // *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)*, 1999.-v.62.-№10.- P.673-681.
 223. Landi P., Orlandini A., Sclavo M.G. EPIC study group- subproject residual ischemia: The prognostic value of dipyridamole echocardiography early after uncomplicated acute myocardial infarction: a large scale multicenter study // *Circulation*, 1991.-v.84.-№2.- P.200-208.
 224. Langer A., Krucoff M.W., Klootwijk P., Simoons M.L., Granger C.B., Barr A., Califf R.M., Armstrong P.W. Prognostic significance of ST shift early after resolution of ST elevation in patients with myocardial infarction treated with thrombolytic therapy: the GUSTO-I ST segment monitoring substudy // *J Am Coll Card*, 1998.-v. 4.-P.786-789.
 225. Leshchinskii L.A., Multanovskii B.L., Ponomarev S.B. A new exercise load in early myocardium infarction: substantiation and clinical experience // *Biomedical engineering*.-1997.- v. 31.- № 1.-p. 52-55.
 226. Lindahl B., Andren B., Ohlsson J., Venge P., Wallentin L. and the FRISC Study Group Risk stratification in unstable coronary artery disease. Additive value of troponin T determinations and pre-discharge exercise tests // *Eur Heart J*, 1997.-v.18.-P.762-770.
 227. Luomanmaki K., Heikkila J., Helin M. Assessment of immediate prognosis in acute myocardial infarction by a new noninvasive hemodynamic index // *Eur J Cardiol*, 1976.-v.4.-№2.- P.175-179.
 228. MacIntyre K., Capewell S., Stewart S., Chalmers J.W., Boyd J., Finlason A., Redpath A., Pell J.P., McMurray J.J. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66547 patients hospitalized between 1986 and 1995 // *Circulation*, 2000.-v.102.-№10.- P.1126-1131.
 229. Madsen E. Gilpin E. Henning H. Short term prognosis in acute myocardial infarction methods // *Amer. Heart J*.-1984.-V.107.-P.1241-1251.
 230. Madsen E. Rasmussen S. Swendsen T. Multivariate long term prognosis index from exercise ECG after acute myocardial infarction // *Europ. J. Cardiol*.-1980.-V.11.-P.435-439.
 231. Mark D.B., Shaw L., Harrell F.E. Jr., Hlatky M.A., Lee K.L., Bengtson J.R., McCants C.B., Califf R.M., Pryor D.B. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease // *N Engl J Med*, 1991.-v.325.-№12.- P.849-853.
 232. Mauri F., Gasparini M., Barbonaglia L. Prognostic significance of the extent of myocardial injury in acute myocardial infarction treated by streptokinase (the GISSI trial) // *Am J Cardiol*, 1989.-v.63.- P.1291-1294.
 233. Mauri F., Maggioni AP., Franzosi M.G., Gasparini M. A simple electrocardiographic predictor of the outcome of patients with acute myocardial infarction treated with a thrombolytic agent: a Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2)-derived analysis // *J Am Coll Cardiol*, 1994.-v.24.- P.600-607.
 234. Mega J. et al. B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an ENTIRE-TIMI-23 substudy // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2004. - V. 44. - P. 335 - 339.
 235. Nicod P., Gilpin E., Dittrich H., Wright M., Engler R., Rittlemeyer J., Henning H., Ross J. Late clinical outcome in patients with ventricular fibrillation after myocardial infarction // *Am Coll Cardiol*, 1988.-v.11.-P.464-470.
 236. Norris R.M., Brandt W.P., Caughey D.E., Lee A.I., Scott P.I. A new coronary prognostic index// *Lancet*, 1969.-v. 1.- p. 274.

237. Nowinski K., Berfeld L. "Normal" response of the QT-interval and QT dispersion following intravenous injection of the sodium channel bloker disopiramide: methodological aspects // *Cardiovasc Drugs Ther*, 1995.-v.9.-P.573-580.
238. Ohman E. M. et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators // *N. Engl. J. Med.* -1996. V. 335, № 18. - P. 1333 - 1341.
239. Pahor M., Guralnik J.M., Corti M.C. Long-term survival and use of antihypertensive medications in older persons // *J Am Geriatr Soc*, 1995.-v.43.- P.1191-1197.
240. Pasternak R.C., Braunwald B.E. Acute myocardial infarction // In *Heart disease /ed. Braunwald E.- 4th edition.- Philadelphia: WB Saunders Company, 1992.- P.1200-1223.*
241. Peel A.A., Semple T., Wand I., Lancaster W., Dall I. A coronary prognostic index for grading the severity of infarction// *Brit. Heart. J.*, 1962.- v.234. -p.745.
242. Penco M., Sciomer S., Vizza C.D., Dagianti A., Vitarelli A., Romano S. Clinical impact of echocardiography in prognostic stratification after acute myocardial infarction // *Am J Cardiol*, 1998.- v.81.-№12a.- P.17-20.
243. Peterson E. D., Shaw L. J., Califf R. M. Guidelines for risk stratification after myocardial infarction. Risk stratification after myocardial infarction // *Ann. Intern. Med.* 1997. - V. 126. - P. 556 - 560.
244. Picano E., Camerieri A., Landi P. Dipyridamole-echocardiography // *Cardiovasc Imag*, 1992.-v.4.-№1.-P.25-29.
245. Picano E., Severi S., Michelassi C., Lattanzi F., Masini M., Orsini E., Distanti A., L'Abate A. Prognostic importance of dipyridamole echocardiography test in coronary artery disease // *Circulation*, 1989.-v.180.- P.450-457.
246. Pipilis A. et al Heart rate variability in acute myocardial infarction and its association with infarct site and clinical course // *Am. J. Cardiol.* 1991. - V. 67-P. 1137 - 1139.
247. Pogwizd S.M., Corr P.B. Mechanisms underluning the development of ventricular fibrillation during early myocardial ischemia // *Circ Res*, 1990.-v.66.-P.672-695.
248. Po-Hsien Chu, Cheng-Wen Chiang, Nye-Jan Cheng, Yu-Lin Ko, Chi-Jen Chang, Wei-Jan Chen, Chi-Tai Kuo, Tsu-Shie Hsu, Ying-Shiung Lee. Gender difference in baseline variables, therapies and outcomes in Chinese patients with acute myocardial infarction // *Int J Card*,1998.-v.65.-P.75-80.
249. Poulsen S.H., Jensen S.E., Guitzsche O. et al. Evaluation and prognostic significance of left ventricular diastolic function assessed by Doppler echocardiography in the early phase of a first acute myocardial infarction// *Eur Heart J.- 1997.-18.-P.1882-1889.*
250. Proudfit W.L., Brusckhe A.V., Sones F. Natural history of obstructive coronary artery disease : ten year study of 601 non-surgical cases // *Prog Cardiovasc Dis*, 1978.-v.21.- P.53-54.
251. Puletti M., Sunseri L., Curione M., Erba A.M., Borgia C. Acute myocardial infarction: sex-related differences in prognosis // *Am Heart J*, 1984.-v.108.-P.63-66.
252. Purcell I.F., Newall N., Farrer M. Change in ST segment elevation 60 minutes after thrombolytic initiation predicts clinical outcome as accurately as later electrocardiographic changes // *Heart*, 1997.-v.78.- P.465-471.
253. Quintana M., Lindvall K., Ryden L., Brolund F. Prognostic value of predischage exercise stress echocardiography after acute myocardial infarction // *Am J Cardiol*, 1995.-v.76.- P.1115-1121.
254. Richard D.F.B., Byth K., Ross D.L., Uther J.B. What is the best predictor of spontaneous ventricular tachycardia and sudden death after myocardial infarction // *Circulation*, 1991.- v.83.- P.756-763.
255. Richards A. M. et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction // *Circulation.* 2003. - V. 107, №22.-P. 2786-2792.
256. Rizzuto P., Scratimo D., De Toma. Le aritmie ventricolare complicate in corso di angina a riposo // *J Ital Cardiol*, 1982.-v.39.-№3.-P.247-254.

257. Roberts R., Fromm R.E. Management of acute coronary syndromes based on risk stratification by biochemical markers. An idea whose time has come // *Circulation*, 1998.-v.98.-P.1831-1833.
258. Robinson B. Relation of heart rate and systolic blood pressure to the onset of pain in angina pectoris // *Circulation*, 1967.-v.35.-P.1073-1083.
259. Romano S., Varveri A., Aurigemma G., Dagianti A., Vitarelli A., Sciomer S., Pastore L.R., Penco M. Echocardiography in the Coronary Care Unit : Diagnostic and Prognostic Impact in comparison with Clinical and other indications // *Amer J Cardiol*, 1998.- v.81.-№12A.-P.13-16.
260. Sakata K. Prognostic value of Doppler transmural flow velocity patterns in acute myocardial infarction // *American Journal of Cardiology*. 1997. -V. 79, №9.-P. 1165 - 1169
261. Saran R.K., Been M., Furniss S.S., Hawkins T., Reid D.S. Reduction in ST segment elevation after thrombolysis predicts either coronary reperfusion or preservation of left ventricular function // *Br Heart J*, 1990.- v.64.- P.113-117.
262. Schang S.J., Pepine C.J. Transient asymptomatic ST segment depression during daily activities // *American J Cardiol*, 1977.-v.39.-№3.- P.396-402.
263. Scharfstein J.S., Abendschein D.R., Eisenberg P.R., and TIMI-5 Investigators. Usefulness of fibrinogenolytic and procoagulant markers during thrombolytic therapy in predicting clinical outcomes in acute myocardial infarction: thrombolysis in myocardial infarction // *Am J Cardiol*, 1996.-v.78.- P.503-510.
264. Schnur S. Mortality rates in acute myocardial infarction. II A proposed method for measuring quantitatively severity of illness on admission to the hospital// *Ann Intern Med.* - 1953.- v. 39.- P. 1018.
265. Schroder R., Dissmann R., Bruggemann T., Annel D. Extent of early ST segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction // *J Am Coll Cardiol*, 1994.-v.24.-P. 384-391.
266. Selwyn A.P., Braunwald E. Coronary heart disease. //Harrisons principles of internal medicine.-New York: Hill Book Company, 1987.-452p.
267. Singlam A. , Orshaw P., Boura J. et al Glycosylated Hemoglobin and Outcomes in Diabetic Patients with Acute Myocardial Infarction after Successful Revascularization with Stent Placement: Findings from the Guthrie Health Off-Label Stent (GHOST) Investigators //*Journal of Interventional Cardiology.* – 2012. – Vol.25,N3. – P.262 – 269.
268. Smith J.W., Dennis C.A., Gassman A. Exercise testing three weeks after myocardial infarction // *Chest*, 1979. –v.75.- P.12-16.
269. Snee R.D. (). Some aspects of nonorthogonal data analysis // *J. Quality Technol.*, 1973.- № 5.- P. 67-79.
270. Statters D.J. , Malic M., Ward D.E., Camm A.J. /QT dispersion: problems of methodology and clinical significance // *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1994.-v.17.- P.165-166.
271. Sylvein J.C., Horacek B.M., Spenser C.A. QT interval variability on body surface // *J Electrocardiol*, 1984.-v.17.-P.179-188.
272. Szczeklik E., Szczeklik A. *Zawal serca.*- Warszawa,1974.- 276p.
273. Tesak M., Adamkova R., Janousek S. Long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction// *Scripta Medica.*- 2000.-73(5).-P. 289-298.
274. Van Domburg R.T., Klootwijk P., Decker J.M., Berget P.F.M.M., Jonkert J.J.C., Simoons M.L. The Cardiac Infarction Injury Score as a predictor of long mortality in survivors of a myocardial infarction // *European Heart J*, 1998.-v.19.-№7.- P.1034-1041.
275. Volpi A., Cavalli A., Frasoni M.G., Maggoni A., Mauri F., Santono E., Tognoni G. One-year prognosis of primary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction // *Am J Cardiol*, 1989.-v.63.-P.1174-1178.
276. Volpi A., Cavalli A., Santoro L., Negri E. Incidence and prognosis of early primary ventricular fibrillation in acute myocardial infarction – results of the gruppo italiano per io

- studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico (GISSI-2) Database // *Am J Cardiol*, 1998.-v.82.-№3.-P.265-271.
277. Volpi A., Maggioni A., Franzoli M.G., Pampallona S., Mauri F., Tognoni G. In-hospital prognosis of patients with acute myocardial infarction complicated by primary ventricular fibrillation // *N Engl J Med*, 1987.-v.317.-P.257-261.
278. Wilhelmsen L., Rosengren A., Hagman M., Lappas G. Nonspecific chest pain associated with high long-term mortality, result from the primary prevention study in Goeteborg // *Sweden Clinical Cardiology*, 1998.-v.21.-№7.- P.477-482.
279. Willems J. Early risk stratification using clinical findings in patients with acute myocardial infarction // *Europ. Heart J.*-1984.-V.5.-P.130-139.
280. Willems J.L., Willems R.J., Willems G.M., Arnold A.E., Van der Werf F., Verstraete M. Significance of initial ST segment elevation and depression for the management of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: European Cooperative Study Group for Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator // *Circulation*, 1990.-v.82.- P.1147-1158.
281. Yu C.M., Anderson J.E., Shum I.O.L. et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure// *Eur Heart J.*- 1996.-17.-P.1694-1702.
282. Zuanetti, G. Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era: the GISSI-2 results // *Circulation*. 1996. - 94. - P. 431-436.