

В. М. БІЛАН, магістр, НТУУ «КПІ», Київ;

О. Г. КИСЕЛЬОВА, канд. техн. наук, доц., НТУУ «КПІ», Київ;

О. Я. БЕСПАЛОВА, канд. біол. наук, п. н. с., ДУ НІССХ ім. М.М. Амосова, Київ

СИСТЕМА ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЯ НА ОСНОВІ ДАНИХ ІМУНОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Стаття присвячена розробці діагностичного методу своєчасного прогнозування розвитку серцево-судинних захворювань на основі даних імунологічних досліджень. Досліджено зв'язок імунного статусу людини з серцево-судинними захворюваннями та виявлено закономірності патогенезу імунологічних маркерів у залежності від захворювань серця, а саме при ішемічній хворобі серця та кардіоміопатії. Розроблено алгоритм оцінки стану серцево-судинної системи людини на основі інформативності показників імунного статусу організму.

Ключові слова: імунний статус, кардіоміопатія, ішемічна хвороба серця, патогенез, загальний аналіз крові, імунологічне дослідження, ехокардіографія, автоматизована діагностична система.

Вступ. Захворювання серцево-судинної системи є самими поширеними у світі та займають перше місце серед причин втрати працездатності та смерті хворих [1].

Проблеми хвороби серця визначаються зростаючою захворюваністю населення ішемічною хворобою серця (ІХБ), кардіоміопатією (КМП), а також високою смертністю від цих захворювань. Крім того, складність діагностики характеризується складністю своєчасності через недостатність клінічної симптоматики та відсутності чітких критеріїв діагностики.

Оскільки імунна система піддається негативній дії зовнішніх і внутрішніх патогенних факторів, імунний компонент є представленим у розвитку будь-якого захворювання. На перших стадіях захворювання зазначені зміни є діагностичними, потім стають патогенетичними [2].

Одним із найбільш перспективних підходів до вивчення зв'язку імунної системи та патологічних порушень серця є визначення клітинних факторів імунітету, вмісту Т-лімфоцитів ($CD3^+$), Т-хелперів ($CD4^+$), Т-супресорів ($CD8^+$), В-лімфоцитів ($CD22$) [3, 4]. Вивчення динаміки змін цих показників може показати як саме вони реагують на патологічні зміни серця.

Довгий час питання етіології, патогенезу, профілактики і лікування хвороб систем кровообігу вивчалися переважно в клінічних умовах і в експерименті. У зв'язку з цим виникла необхідність спеціального підходу, а саме – епідеміологічного, до вивчення таких хвороб [5]. Незважаючи на значні результати, досягнуті фундаментальною і клінічною кардіологією, досі в клінічну практику не впроваджено клітинні та молекулярні предиктори ушкодження міокарду і прогнозування результату ІХС та КМП [6, 7].

Аналізуючи проведені дослідження [8 – 11], особливу увагу привертають імунологічні аспекти патогенезу ІХС та КМП. Однак до останнього часу не

запропоновано інформативних імунологічних показників, за винятком С-реактивного протеїну [12]. Також, сучасні біохімічні показники, які застосовуються для діагностики загострень ІХС та КМП (тропоніни, міоглобін), відображають процеси некрозу кардіоміоцитів та не є інформативними у попередньому періоді діагностування. Тому, розробка та впровадження заходів, спрямованих на поліпшення діагностики і профілактики захворювань систем кровообігу, залишається актуальною проблемою науковців та лікарів.

Мета дослідження – оцінка діагностичної інформативності імунологічних маркерів порушень серцево-судинної системи людини та реалізація програмної системи автоматизованого аналізу патологій серцево-судинної системи.

Матеріали та методи дослідження. За даними результатів лабораторних та інструментального досліджень на базі відділення біомедичних технологій та електромеханічних проблем серцево-судинної системи ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова» НАМН України, сформовано клінічний матеріал, що включив у себе навчальну та тестову вибірки (табл. 1). Кількість досліджуваних показників імунологічного, загального аналізу крові та ехокардіографії склала 1500. Віковий та гендерний склад вказаних груп цілком порівняльний (табл. 2).

Таблиця 1 – Навчальна та тестова вибірки

Навчальна вибірка	Тестова вибірка
- 1-а група – хворі на ІХС (n=31); - 2-а група – хворі на КМП (n=44) - 3-я група – контрольна група (донори, практично здорові особи, n=25).	-1-а група – хворі на ІХС (n=15); -2-а група – хворі на КМП (n=15) -3-я група – практично здорові особи (n=15).

Інструментальне дослідження включало в себе ехокардіографію. На основі отриманих ехометричних величин проводиться розрахунок наступних показників КДО (кінцевий діастолічний об'єм), КСО (кінцевий систолічний об'єм), УО (ударний об'єм) та ФВ (фракція викиду).

Лабораторне дослідження включало в себе загальний аналіз крові з визначенням кількості гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів та ШОЕ; імунологічний аналіз крові (імунограма) з визначенням лімфоцитів та його субпопуляційного складу. Для визначення загального числа $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ клітин використовували метод фенотипування лімфоцитів в тестах розеткоутворення з частинками покритими моноклональними антитілами.

Для визначення інформативного показника застосовано метод порівняння середніх величин [13]. Обчислення середніх величин є складовою частиною багатьох статистичних методів. Порівняння середніх величин у динаміці дає змогу виявити основні тенденції та закономірності у розвитку процесів [13].

Для визначення достовірності відмінності показників від контрольних, використовувався параметричний критерій Стюдента, який обчислюється за формулою [14]:

$$t_{\text{ст}} = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

де M_1 і M_2 – значення порівнюваних середніх арифметичних; t_{et} – величина обчисленого емпіричного критерію, який необхідно порівняти з критичним; m_1 і m_2 – відповідні величини статистичних помилок середніх арифметичних.

У роботі аналізувались дані 100 пацієнтів, середній вік яких склав $47,2 \pm 11,9$ років, серед них 31 хворий на ІХС (середній вік склав $54,9 \pm 12,7$ років), 44 пацієнти - на КМП ($48,6 \pm 13,9$ років) та 25 практично здорових людей – донорів ($35,4 \pm 8,9$ років), які склали контрольну групу (табл. 2).

Таблиця 2 – Вікова характеристика пацієнтів

Досліджувані групи	Вік пацієнтів, років
Середній вік пацієнтів, n=100	$47,2 \pm 11,9$
ІХС, n=31	$54,9 \pm 12,7$
КМП, n=44	$48,6 \pm 13,9$
Донори, n=25	$35,4 \pm 8,9$

Процент хворих ішемічною хворобою серця склав 59%, а кардіоміопатією – 41% від досліджуваних груп пацієнтів.

Отримані результати та їх обговорення. У результаті вивчення гемодинамічних показників серцево-судинної системи показано, що для хворих ІХС і КМП характерно достовірне збільшення КДО та КСО у 2 та 3,5 рази порівнянні з контрольною групою (табл. 3, рис. 1, а). Дослідження показників показники УО та ФВ показали достовірне зниження значень порівнюючи з контрольною групою (табл. 3, рис. 1 (б – в)).

Таблиця 3 – Співставлення середніх значень показників ехокардіографії

Показник	Досліджувані групи		
	ІХС	КМП	Донори
КДО, мл	$217,81 \pm 84,42$	$203,09 \pm 87,32$	$103,09 \pm 5,32$
КСО, мл	$146,39 \pm 76,66^*$	$133,61 \pm 74,39^*$	$38,61 \pm 4,88$
УО, мл	$65,87 \pm 18,14$	$69,29 \pm 20,68$	$79,29 \pm 20,68$
ФВ, %	$35,26 \pm 12,14^*$	$37,59 \pm 16,13^*$	$67,59 \pm 10,13$

Примітка: $*p < 0,05$ – в порівнянні з контрольною групою.

На рис. 1 представлено графічну інтерпретацію співставлення середніх значень ехометричних величин.

При визначенні показників загального аналізу крові у хворих обох груп достовірних відмінностей між показниками досліджуваних груп не виявлено за винятком показників, що характеризують запальний процес (табл. 4). Так у хворих на КМП достовірно збільшена швидкість осідання еритроцитів, що становить $10,27 \pm 1,15$ мм/год, в порівнянні з хворими на ІХС $7,29 \pm 1,27$ мм/год, та контрольною групою $7,27 \pm 1,09$ мм/год, $p < 0,05$.

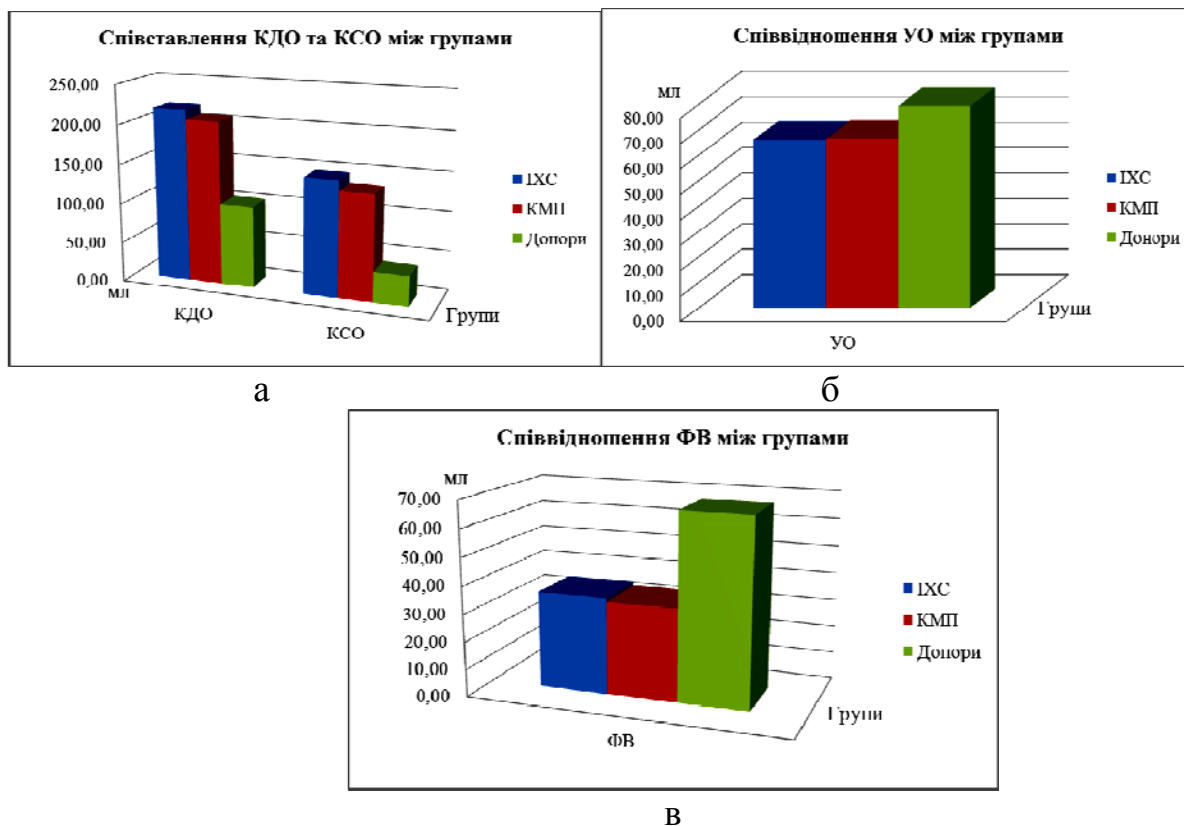


Рис. 1 – Діаграма співставлення середніх значень: а - КДО та КСО між групами; б - УО між групами; в - ФВ між групами

Таблиця 4 – Співставлення середніх значень показників загального аналізу крові

Показник	Досліджувані групи		
	ІХС	КМП	Донори
Гемоглобін, Г/л	137,42±18,77	142,39±18,73	135,39±10,73
Еритроцити, Т/л	4,73±0,62	4,73±0,78	4,33±0,78
ШОЕ, мм/год	7,29±1,27	10,27±1,15 * •	7,27±1,09
Лейкоцити, Г/л	9,48±1,08 *	9,19±2,18 *	5,16±1,12

Примітка: * $p < 0,05$ – в порівнянні з контрольною групою. • $p < 0,05$ – в порівнянні між групами ІХС та КМП.

У ході проведеного імунологічного обстеження виявлено у хворих 1-ї та 2-ї груп достовірне збільшення кількості лейкоцитів в порівнянні з контрольною групою (табл. 5, рис. 2).

Так у хворих 1-ї групи цей показник становив $9,50 \pm 1,05$ Г/л, у хворих 2-ї групи $9,22 \pm 2,17$ Г/л, у контролі $5,06 \pm 1,11$ Г/л, $p < 0,05$. При цьому у хворих обох груп спостерігалось достовірне зниження



Рис. 2 – Діаграма співставлення значень лейкоцитів між групами

кількості лімфоцитів в порівнянні з контрольною групою і становило: $30,03 \pm 2,47\%$ у першій групі, $28,36 \pm 1,76\%$ в другій групі та $34,36 \pm 2,87$ в контрольній, $p < 0,05$. При порівнянні цих показників між досліджуваними групами достовірних відмінностей не виявлено (табл. 5).

Таблиця 5 – Показники клітинної ланки імунної системи

Показник	Досліджувані групи		
	ІХС	КМП	Донори
Лейкоцити, Г/л	$9,50 \pm 1,05$ *	$9,22 \pm 2,17$ *	$5,06 \pm 1,11$
Лімфоцити, %	$30,03 \pm 2,47$ *	$28,36 \pm 1,76$ *	$34,36 \pm 2,87$
CD3(Тл), %	$39,91 \pm 1,24$	$33,48 \pm 2,18$ * •	$44,82 \pm 3,98$
CD4(Тх), %	$24,68 \pm 1,28$	$19,23 \pm 1,57$ * •	$26,76 \pm 2,99$
CD8(Тс), %	$17,84 \pm 2,79$	$17,18 \pm 1,98$	$14,64 \pm 2,61$
CD4/CD8, %	$1,31 \pm 0,26$	$1,30 \pm 0,51$	$1,21 \pm 0,19$
CD22(Вл), %	$20,56 \pm 2,49$	$19,82 \pm 2,76$	$20,44 \pm 5,13$

Примітка: * $p < 0,05$ – в порівнянні з контрольною групою. • $p < 0,05$ – в порівнянні між групами ІХС та КМП.

Зниження відносної кількості лімфоцитів привело до дисфункції клітинної ланки імунітету з тенденцією розвитку клітинного імунodefіциту за рахунок зниження відносної кількості CD3⁺ та CD4⁺ клітин.

Виявлені зміни імунологічних показників характеризувалися статистично достовірним зниженням вмісту Т-лімфоцитів (CD3⁺) у хворих на КМП до $33,48 \pm 2,18\%$ в порівнянні з хворими на ІХС ($39,91 \pm 1,24\%$) та контрольною групою ($44,82 \pm 3,98\%$), $p < 0,05$. У хворих 2-ї групи спостерігалася також порушення субпопуляційного складу імунорегуляторних клітин, що проявлялося зменшенням кількості Т-хелперів (CD4⁺) та тенденцією до збільшення кількості Т-супресорів (CD8⁺) в порівнянні з хворими 1-ї групи та контрольною. Так відносна кількість CD4⁺ лімфоцитів у хворих 2-ї групи становила $19,23 \pm 1,57\%$, у хворих 1-ї групи – $24,68 \pm 1,28\%$, у контрольній групі – $26,76 \pm 2,99\%$, $p < 0,05$.

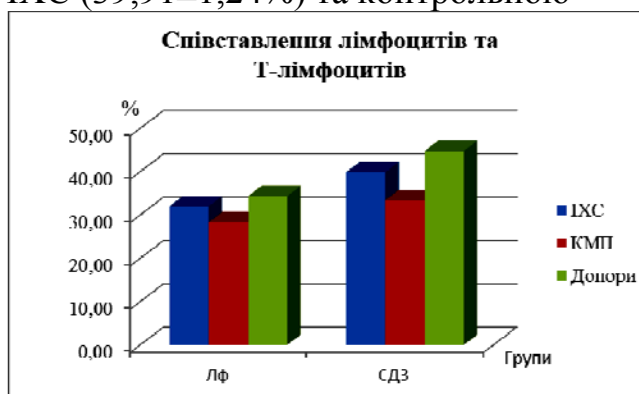


Рис. 3 – Діаграма співставлення середніх значень лімфоцитів (Лф) та Т-лімфоцитів (CD3)

Результати виконаного дослідження клітинної ланки імунітету, гемодинамічного стану серцево-судинної системи та показників загального аналізу крові дозволяють зробити висновок про те, що патологічні механізми, які лежать в основі загострення ІХС та КМП, тісно зв'язані з розвитком специфічних імунних реакцій. Наявність у хворих досліджуваних груп кількісних змін лейкоцитів та лімфоцитів, та показників клітинної ланки імунної системи в порівнянні з практично здоровими особами, дозволяють припустити ймовірність розвитку захворювань ІХС та КМП.

Розробка системи прогнозування розвитку захворювань серця на основі імунологічних досліджень. Базуючись на виявленні найбільш інформативні показники загального аналізу крові, імунологічного дослідження та ехокардіографії (таблиці 3 – 5) розроблено алгоритм визначення імовірності наявності захворювання на КМП та ІХС.

Реалізацію програмної системи автоматизованого аналізу ризику розвитку захворювань серця на основі імунологічних досліджень розроблено в середовищі розробки лабораторних віртуальних приладів NI LabVIEW 2011. У результаті аналізу вимог та поставлених задач до програмного продукту реалізовано програмний продукт, який визначає наявність відхилення від норми показників гемодинаміки, ехокардіографії та імунного статусу людини. Реалізує прогнозування захворювань на КМП та ІХС (введення тексту ймовірного діагнозу в полі інтерфейсу користувача). Містить базу даних, що включає всю необхідну інформацію.

Приклад роботи графічного інтерфейсу користувача зображено на рис. 4.

Можливості розробленого програмного продукту:

1. Запис даних про пацієнтів
2. Редагування даних.
3. Пошук (фільтрація) по базі даних інформації по пацієнтам.
4. Розрахунок

відхилення від норми показників гемодинаміки, загального аналізу крові, біонічного аналізу крові та імунного статусу.

5. Отримання ймовірного діагнозу пацієнта.

Експорт результатів (формати *.doc, *.docx, *.rtf).

Рис. 4 – Приклад графічного інтерфейсу користувача (розділ «Дані про пацієнта»)

Оцінка достовірності отриманих результатів. Поняття достовірності у біомедицині є багатозначним і включає комплекс критеріїв оцінки результатів діагностичних і скринінгових тестів [15]. Надійність і обґрунтованість діагностичного методу визначаються двома тестами: чутливістю і специфічністю [16].

Розрахунок чутливості (Se) та специфічності (Sp) методу для тестової групи (кількість осіб – 45, що включає 675 показників) проводився за формулами [16]:

$$1. \quad Se = \frac{TP}{D^+} \times 100\%,$$

де TP – істино позитивні результати дослідження; D⁺ – кількість всіх хворих.

$$2. \quad Sp = \frac{TN}{D^-} \times 100\%,$$

де TN – істино негативні випадки; D⁻ – здорові пацієнти.

Таблиця 6 – Розрахунок чутливості та специфічності

Хвороба	Прогноз:		Всього
	Позитивний	Негативний	
Є	26	4	30
Немає	3	12	15
Всього	29	16	45
84,444%	доля правильних діагнозів		
15,556%	доля не правильних діагнозів		
66,667%	доля хворих		
64,444%	доля позитивних діагнозів		
86,667%	чутливість		
80,000%	специфічність		
89,655%	імовірність хвороби при позитивному діагнозі		
25,000%	імовірність хвороби при негативному діагнозі		
358,621%	відносний ризик		

Висновки. У результаті проведеного дослідження в роботі виявлено прямий зв'язок захворювань серцево-судинної та імунної систем людини, що показує закономірність патогенезу імунологічних маркерів відповідно до захворювань на кардіоміопатію та ішемічну хворобу серця.

Розроблено систему прогнозування розвитку захворювань серця на основі даних імунологічних досліджень. Клінічні дослідження, проведені з використанням розробленої системи прогнозування розвитку захворювань серця продемонстрували високу прогностичну цінність при виявленні пацієнтів з такими захворюваннями серцево-судинної системи як ішемічна хвороба серця та кардіоміопатія (показник чутливості діагностики склав **86,7 %**, специфічності – **80 %**).

Література 1. Амосова, К. М. Клінічна кардіологія [Текст] / К. М. Амосова. – Т.1. – К: Здоров'я. – 1997. – 704 с. 2. Земсков, А. М. Клиническая иммунология [Текст] / А. М. Земсков, В. А. Земскова, А. В. Караулов. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2005. – 320 с. – ISBN 5-9704-0099-8. 3. Гречухина, Ю. А. Особенности иммунной системы и центральной гемодинамики у больных ангиной в зависимости от уровня сердечного тропонина Т в сыворотке крови [Текст] / Ю. А. Гречухина, В. Н. Ослопов, В. Х. Фазылов // Казанский медицинский журнал. – 2003. – № 2. – С. 89-97. – ISSN 0368-4814. – ISSN 0368-4814. 4. Воробьева, А. М. Клеточные механизмы у больных с кардиомиопатиями различного генеза [Текст] / А. М. Воробьева, З. Т. Баланник, Е. Я. Беспалова, Е. В. Рыбакова. – 2009. – НБУ ім. Вернадського. 5. Горбась, І. М. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика [Текст] / І. М. Горбась // Медична газета «Здоров'я України» – березень, 2009. – №3/1. – с. 34-35. 6. Карпов, Р. С. Диагностика и лечение ишемической болезни сердца у женщин [Текст] / Р. С. Карпов, В. Ф. Мордовин – Томск, 2002. – 196 с. 7. Чазов, Е. И. Болезни сердца и сосудов [Текст] / Е. И. Чазов. – Медицина, 1992. – ISBN: 5-225-02169-7. 8. Аникин, В. В. Показатели иммунной системы у больных с нарушениями сердечного ритма [Текст] / В. В. Аникин, М. Н. Калинин, Ю. Л. Вороная // Российский кардиологический журнал. – № 6. – 2001. 9. Василец, Л. М. Иммунный статус у больных ишемической болезнью сердца с персистирующей фибрилляцией предсердий [Текст] / Л. М. Василец, Н. Е. Григориади, Н. С. Карпунина, А. В. Туев, Е. А. Ротанова // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91. – № 5. – С.32-34. 10. Вахляев, В. Д. Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца [Текст] / В. Д.

Вахляев, А. В. Недоступ, Д. А. Царегородцев, М. Ю. Мазинг. – Русс. мед. журнал. – 2000. – №2. – С.54-56. **11.** Новиков, Д. К. Оценка иммунного статуса [Текст] / Д. К. Новиков, В. И. Новикова. – Москва-Витебск, 1996. – 281 С. **12.** Панченко, Е. П. Возможности современной антитромботической терапии у больных, перенесших острый коронарный синдром [Текст] / Е. П. Панченко // Сердце: Журн. для практикующих врачей – 2002. – Т1., №1. – С.24-29. **13.** Руденко, В. М. Математична статистика [Текст] / В. М. Руденко. – Навч. посіб. – К.: Центр учбової літератури, 2012. – 304 с. – ISBN 978-611-01-0277-3. **14.** Галян, І. М. Психодіагностика [Текст] / І. М. Галян. – 2-ге вид., стереотип. – К.: Академвидав, 2011. – 464 с. **15.** Недугов, Г. В. Субдуральні гематоми [Текст]: монографія / Г. В. Недугов. – Самара: Офорт, 2011. – 343с. – ISBN 978-5-473-00699-5. **16.** Васильев, А. Ю. Анализ данных лучевых методов исследования на основе принципов доказательной медицины : учебное пособие [Текст] / А. Ю. Васильев, А. Ю. Мальный, Н. С. Серов. – ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 32 с. – ISBN 978-5-9704-0869-8.

Bibliography (transliterated): **1.** Amosova, K. M. (1997). Clinical Cardiology, 1, 704. **2.** Zemskov, M. A. (2005). Clinical immunology, 320. **3.** Grechukhina Y. A., Osloпов V. N., Fazylov V. H. (2003). Features of the immune system and central hemodynamics in patients with angina depending on the level of cardiac troponin T in the serum. Kazan medical journal, 2, 89-97. **4.** Vorobieva A. M., Balannik Z. T., Besspalova E. Y., Rybakov E. V. (2009). Cellular mechanisms in patients with cardiomyopathies of different origin, 3. **5.** Gorbas, I. M. (2009). Coronary heart disease: epidemiology and statistics. Medical Newspaper "Health of Ukraine", 3/1, 34-35. **6.** Karpov, P. C. (2002). Diagnosis and treatment of coronary heart disease in women, 196. **7.** Chazov, E. I. (1992). Diseases of the heart and blood vessels. **8.** Anikin V. V., Kalinkin M. N., Black J. L. (2001). Indicators of the immune system in patients with cardiac arrhythmias. Russian Journal of Cardiology, 6. **9.** Vasilets L. M., Grigoriadi N. E., Karpunina N. S., Tuev A. V., Rotanova E. A. (2013). Immune status in patients with coronary heart disease with persistent atrial fibrillation. Clinical Medicine, 91, 5, 32-34. **10.** Vahlyayev V. D., Nedostup A. V., Tsaregorodcev D. A., Masing M. J. (2000). Role of humoral factors in the pathogenesis of cardiac arrhythmias. Russian Medical Journal, 2, 54-56. **11.** Novikov D. K., Novikova V. I. (1996). Evaluation of the immune status, 281. **12.** Panchenko, E. P. (2002). The possibilities of modern antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome. Journal «HEART», 1, 24-29. **13.** Rudenko, V. N. (2012). Mathematical Statistics, 304. **14.** Galyan, I. M. (2011). Psychodiagnostics, 2, 464. **15.** Nedugov, G. V. (2011). Subdural hematoma, 343. **16.** Vasiliev A. J., Malyi A. J., Serov N. C. (2008). Data analysis radiological methods of evidence-based medicine, 32.

Надійшла (received) 25.08.2014