

МНОГОФАКТОРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОТДАЛЕННЫХ ИСХОДОВ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА СО СТОЙКИМ ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Ложкина Н. Г.¹, Максимов В. Н.^{1,2}, Рагино Ю. И.², Куимов А. Д.¹, Воевода М. И.²

Цель. Прогнозирование отдаленных (годовых) неблагоприятных и благоприятных исходов острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST (ОКСпST) для оптимизации реабилитации, вторичной профилактики и персонализированного подхода к лечению.

Материал и методы. В исследование были включены 145 больных ОКСпST (106 мужчин и 39 женщин), госпитализированных в ГКБ № 1 г. Новосибирска в течение 2010 г. Средний возраст больных составил 59,1±6,1 лет. Диагноз ОКС устанавливался по совокупности критериев, разработанных Европейским обществом кардиологов и Американской коллегией кардиологов (2000 г.). Всем пациентам было проведено клинико-инструментальное исследование по следующей программе: клинический осмотр, электрокардиография, эхокардиография, холтеровское мониторирование, исследование воспалительных цитокинов и молекулярно-генетические исследования. Методами факторного и корреляционного анализа в работе было определено влияние каждого из исследованных показателей на вероятность неблагоприятного годового прогноза.

Результаты. Результатом исследования явилась инновационная методика многофакторного прогнозирования отдаленных (годовых) неблагоприятных и благоприятных исходов острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST. Модель включает в себя определение наличия или отсутствия у пациента сахарного диабета (СД), величины фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), концентрации высокочувствительного С-реактивного протеина в сыворотке крови (всРП), генотипа по полиморфному варианту rs1376251 гена *TAS2R50*. Чувствительность предлагаемого способа по прогнозированию неблагоприятных исходов составила 82%, благоприятных исходов — 80%.

Заключение. Предложенная модель разработана на основе исследования показателей у российских пациентов и учитывает активность атеросклеротического воспалительного процесса и генотип пациента. Формула расчета вероятности неблагоприятного исхода показывает, с каким весовым множителем тот или иной фактор влияет на вероятность неблагоприятного исхода. Модель проста в использовании и позволяет индивидуализировать вторичную профилактику у данной категории пациентов.

Российский кардиологический журнал 2015, 9 (125): 25–31
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-25-31>

Ключевые слова: острый коронарный синдром, высокочувствительный С-реактивный протеин, генетические маркеры, многофакторное прогнозирование.

¹ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; ²ФГБУ НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН, Новосибирск, Россия.

Ложкина Н. Г. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Максимов В. Н. — к.м.н., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Рагино Ю. И. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Куимов А. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, Воевода М. И. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 lozhkina.n@mail.ru

ИМ — инфаркт миокарда, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСпST — острый коронарный синдром со стойким подъемом сегмента ST, ОНП — однонуклеотидные полиморфизмы, СН — сердечная недостаточность, САД — систолическое артериальное давление.

Рукопись получена 14.05.2015

Рецензия получена 03.06.2015

Принята к публикации 10.06.2015

MULTIFACTOR PREDICTION OF LONG-TERM OUTCOMES OF ACUTE CORONARY SYNDROME WITH SUSTAINED ST SEGMENT ELEVATION

Lozhkina N. G.¹, Maksimov V. N.^{1,2}, Ragino Yu. I.², Kuimov A. D.¹, Voevoda M. I.²

Aim. Prediction of long-term (annual) adverse and benefit outcomes of acute coronary syndrome with sustained ST elevation (STEMI) for the improvement of rehabilitation, secondary prevention and personalized approach to treatment.

Material and methods. Totally 145 patients included with STEMI (106 men, 39 women), hospitalized to the CCH №1 of Novosibirsk during the year 2010. Mean age of the patients was 59,1±6,1 y. Diagnosis of ACS was set by a collection of criteria developed by European Society of Cardiology and American Heart Association (2000). All patients underwent clinical and instrumental investigation as following: clinical examination, electrocardiography, echocardiography, Holter monitoring, measurement of the inflammatory cytokines and molecular-genetic test. By the methods of factor and correlation analysis, the study made it to define the influence of the each of the factors studied on probability of adverse annual prognosis.

Results. As the result of the study, we invented a brand new method of multifactor prediction of long-term (annual) adverse and positive outcomes of the acute coronary syndrome with sustained ST elevation. The model includes the check for the absence or existence in the patient of diabetes mellitus (DM), ejection fraction of the left ventricle (EF LV), ultrasensitive C-reactive protein concentration (hsCRP), and genotype for polymorphism rs1376251 of the gene *TAS2R50*. Sensitivity of the

proposed method of prediction for adverse outcomes was 82%, positive outcomes — 80%.

Conclusion. The model proposed was created on the basis of the parameters measured in Russian patients and includes the activity of atherosclerotic inflammation and the patient's genotype. An equation for the probability calculation of an adverse outcome shows, what is the weight multiplier of one or another factor to influence the probability of adverse outcome. The model is simple in use and makes it possible to individualize secondary prevention for this type of patients.

Russ J Cardiol 2015, 9 (125): 25–31
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-25-31>

Key words: acute coronary syndrome, hi-sensitive C-reactive protein, genetic markers, multifactorial prediction.

¹SBEI HPE Novosibirsk State Medical University of the Healthcare Ministry, Novosibirsk, Russia; ²FSBI SRI of Therapy and Prevention Medicine of SD RAMS, Novosibirsk, Russia.

Острый коронарный синдром (ОКС) является одной из основных причин сердечно-сосудистой смертности в современном мире. Согласно данным регистра MANTRA [1], смертность больных с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) во время пребывания в стационаре составляла 4,2%. В то же время в течение 6 мес после ОКС смертность увеличивалась до 7,8%, что подчеркивает важность прогнозирования как раннего периода ОКС, так и отдаленных исходов. При наличии стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ, когда у пациента имеется острая окклюзия крупного коронарного сосуда, врачу необходимо в течение нескольких минут сориентироваться в выборе технологии лечения — инвазивная, неинвазивная и фармакоинвазивная [2]. Для решения этих вопросов в нашей стране и за рубежом широко применяется подход оценки риска ближайших (госпитальных) исходов при помощи шкал TIMI и GRACE [3-5]. Для острого периода заболевания подобная рискометрия достаточно эффективна, учитывает основные факторы, предшествовавшие ОКС и возникшие вследствие ОКС [6].

Прогнозирование отдаленных исходов острого коронарного синдрома является более серьезной задачей, так как в данном случае речь идет не только об острых изменениях в сердечно-сосудистой системе и ранней компенсации состояния больного организма, но и в целом о прогнозе течения ишемической болезни сердца и атеросклеротического процесса у конкретного индивидуума. Для долгосрочного прогноза используются как учет некоторых отдельных факторов, так и прогностические шкалы. При анализе информативности отдельных прогностических показателей было установлено, что наибольшее значение имеют маркеры некроза миокарда, многососудистый характер поражения коронарного русла, стойкая элевация сегмента ST на ЭКГ при поступлении больного в стационар, пожилой возраст, снижение функции левого желудочка, инфаркт миокарда в анамнезе, ожирение, сахарный диабет, показатели активности воспалительного ответа, сниженная функция почек [7, 8]. Данные маркеры входят также в состав многих прогностических шкал.

Из шкал оценки риска отдаленных неблагоприятных исходов наиболее удобными являются CADILLAC и GRACE. Шкала CADILLAC (the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) учитывает 7 предикторов годичной летальности: фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40% (сила 4 балла), почечная недостаточность — скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин (3 балла), класс тяжести ИМ по Killip 2/3 (3 балла), кровоток по шкале TIMI после процедуры коронароангиопластики 0-2 (2 балла), возраст старше 65 лет (2 балла), анемия (2 балла) и трехсосудистое поражение коронарных артерий

(2 балла). Шкала риска была разработана в результате исследования CADILLAC, в которое вошли 2082 пациента западноевропейского происхождения с ИМ без кардиогенного шока [9]. Из наиболее существенных недостатков ее можно назвать следующие: она учитывает факторы, определяемые у пациента при поступлении, и не оценивает маркеры прогрессирования атеросклероза, в частности, генетические и воспалительные. При ее разработке в исследование включались пациенты с первичной ангиопластикой, а доля таковых в России в удаленных от сосудистых центров регионах не превышает 50%.

Шкала GRACE включает 8 переменных: возраст, класс сердечной недостаточности (СН) по классификации Killip, уровень систолического артериального давления (САД), число сердечных сокращений (ЧСС), уровень креатинина, диагностический уровень биомаркеров некроза миокарда, динамику сегмента ST, остановку сердца [10]. Подсчет баллов осуществляется либо вручную, либо с помощью онлайн-калькулятора.

Обе шкалы прогнозируют только кардиоваскулярную смертность и нефатальные ИМ и не учитывают такие нефатальные сердечно-сосудистые осложнения, как инсульт, госпитализацию в связи с повторной ишемией, внеплановую коронарную и некоронарную реваскуляризацию, которые имеют общие патофизиологические механизмы развития, а, значит, схожие методы вторичной профилактики.

Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов ОКСпST с помощью формулы логистической регрессии с целью дифференцированного подхода к реабилитации и вторичной профилактике у этих больных является целью данного исследования.

Материал и методы

В исследование были включены 145 больных ОКСпST (106 мужчин и 39 женщин), госпитализированных в ГКБ № 1 г. Новосибирска в течение 2010г. Средний возраст больных составил $59,1 \pm 6,1$ лет. Диагноз ОКС устанавливался по совокупности критериев, разработанных Европейским обществом кардиологов и Американской коллегией кардиологов (2000г), включающих: а) типичный болевой приступ; б) изменения ЭКГ в 2-х и более последовательных отведениях (высокоамплитудный Т, отрицательный Т, подъем сегмента ST, патологический Q, депрессия сегмента ST, наличие QR); в) динамические изменения в уровне ферментов (КФК, КК-МВ, ТнТ, ТнI). Всем пациентам было проведено клинико-инструментальное исследование по следующей программе: клинический осмотр, электрокардиография, эхокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ. Кроме того, методом иммуноферментного анализа у пациентов определяли концентрацию вЧСРП в сыворотке крови; интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-

1-бета); фактора некроза опухоли (ФНО-альфа); липидограмму: концентрацию липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), общий холестерин, триглицериды; оценивали генетические маркеры: различные варианты генотипов по полиморфным вариантам rs499818 (хр. 6), rs619203 гена *ROS1*, rs10757278 и rs1333049 (хр. 9), rs1376251 гена *TAS2R50*, rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена *ZNF627* и rs17465637 гена *MIAF3*. Генетические маркеры были отобраны по результатам международных полногеномных ассоциативных исследований, подтвердивших ассоциацию этих ОНП с ИБС [11, 12].

Результаты и обсуждение

При разработке математической модели прогнозирования вероятности наступления неблагоприятного годового исхода ИМ с подъемом сегмента ST в качестве факторов, влияющих на вероятность наступления неблагоприятного годового исхода использовали следующие показатели: возраст, пол, класс СН по классификации Killip, уровень креатинина, диагностический уровень биомаркеров некроза миокарда: МВ креатинкиназы и тропонина, белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК), индекс массы тела, окружность талии, концентрацию С-пептида в сыворотке крови, перенесенный ИМ в анамнезе, диагностированный ранее стеноз коронарных сосудов, превышающий 50%, курение, наличие сахарного диабета в анамнезе, артериальную гипертензию, инсульт в анамнезе, застойную хроническую СН в анамнезе, уровень гликемии при поступлении и выписке, уровень гемоглобина крови при поступлении и выписке, локализацию изменений на электрокардиограмме, систолическое и диастолическое артериальное давление при поступлении, частоту сердечных сокращений при поступлении, величину фракции выброса левого желудочка по эхокардиографии, чрескожное коронарное вмешательство с реперфузией симптом-зависимой артерии, обнаруживаемое при поступлении пациента в клинику, эффективную тромболитическую терапию, время от начала ангинозных болей до реваскуляризации, концентрацию вЧСРП в сыворотке крови, интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1-бета), фактора некроза опухоли (ФНО-альфа), липидограмму: концентрацию липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), общий холестерин, триглицериды. Оценивали генетические маркеры: различные варианты генотипов по полиморфным вариантам rs499818 (хр. 6), rs619203 гена *ROS1*, rs10757278 и rs1333049 (хр. 9), rs1376251 гена *TAS2R50*, rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена *ZNF627* и rs17465637 гена *MIAF3*.

Для исследования влияния перечисленных выше факторов (показателей) на вероятность неблагопри-

Таблица 1
Значения коэффициентов парной корреляции между зависимой (Y-исход) и независимыми переменными X_1, X_2, \dots, X_5

	Y	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5
Y	1					
X_1	0,375	1				
X_2	0,313	0,032	1			
X_3	0,45	0,077	-0,077	1		
X_4	0,272	-0,110	-0,008	-0,036	1	
X_5	0,346	0,082	0,035	-0,003	-0,039	1

ятного годового прогноза использовали данные 122 больных, для которых имелись данные по всем из вышеприведенных исследованных показателей (возраст, пол и т.д.). Средний возраст больных в данной группе составил $60,1 \pm 5,4$ лет; мужчин было 89, женщин — 33.

Применяя методы факторного и корреляционного анализа, в работе было определено влияние каждого из исследованных показателей на вероятность неблагоприятного годового прогноза. Из всех показателей были отобраны 5 следующих показателей: возраст, ФВ ЛЖ, наличие СД, концентрация вЧСРП и генотип *ct* по полиморфному варианту rs1376251 гена *TAS2R50*. Эти показатели имели значимые высокие коэффициенты парной корреляции с неблагоприятным исходом и слабую корреляцию между собой. Остальные показатели не были включены в модель в силу их слабого влияния на вероятность неблагоприятного исхода или из-за значимой статистической зависимости с уже введенными в модель переменными. В дальнейшем будут использоваться следующие обозначения переменных модели и соответствующее им смысловое содержание:

X_1 — возраст пациента в годах;

X_2 — ФВ ЛЖ (при величине ФВ ЛЖ у пациента менее 45% значение X_2 равно 1, а при величине ФВ ЛЖ более 45% X_2 равно 0);

X_3 — СД (при наличии сахарного диабета у пациента значение X_3 равно 1, а при отсутствии СД X_3 равно 0);

X_4 — концентрация СРП в сыворотке крови мг/дл;

X_5 — генотип *ct* rs1376251 гена *TAS2R50* (при наличии этого варианта генотипа значение X_5 равно 1, а при других вариантах генотипов (*cc* или *tt*) X_5 равно 0).

В таблице 1 приведены значения коэффициентов парной корреляции между зависимой (обозначается Y) и независимыми переменными X_1, X_2, \dots, X_5 . Темным фоном выделены значимые коэффициенты. Данные таблицы иллюстрируют хорошую корреляцию независимых переменных с зависимой перемен-

ной Y и слабую корреляцию независимых переменных между собой.

При выборе вида регрессионной модели учитывалось то обстоятельство, что зависимая переменная Y в имеющейся пространственной выборке принимает только два значения состояния пациента: 0 — отсутствие каких-либо неблагоприятных событий и 1 — присутствие любых неблагоприятных событий. Поэтому в качестве регрессионной модели была принята логистическая модель, у которой зависимая переменная принимает значение только в интервале [0,1] и эти значения можно трактовать как вероятности значения переменной Y, а для перехода к бинарным значениям 0 или 1 можно использовать некоторое решающее правило.

С учетом вышесказанного прогнозная вероятность p(X) неблагоприятного годового прогноза ОКСт вычисляется по формуле логистической регрессии:

$$p(X) = 1 / (1 + \exp(-z(X))) \quad (1)$$

где

$$z(X) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 (1 - X_2) + \beta_3 (1 - X_3) + \beta_4 X_4 + \beta_5 (1 - X_5), \quad (2)$$

$\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_5$ — неизвестные коэффициенты, для которых необходимо построить оценки. На рисунке 1 показан график зависимости p(X) от величины z(X).

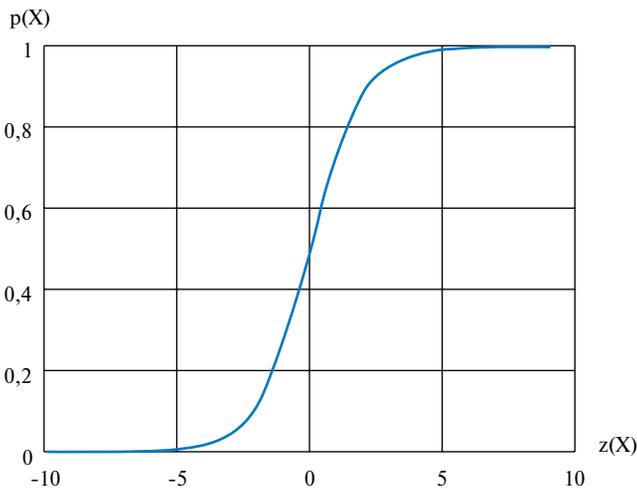


Рис. 1. График вероятности неблагоприятного исхода.

Видно, что значения p(X) меняются в интервале от 0 до 1 (именно в этих пределах меняется вероятность случайного события) и поэтому p(X) интерпретируется как вероятность неблагоприятного годового прогноза. Для перехода к значениям зависимой переменной Y, характеризующей исход (благоприятный исход Y=0, неблагоприятный — Y=1) использовалось следующее решающее правило (строчные буквы означают конкретные значения переменных):

$$Y(x) = 0, \text{ если } p(X) \leq C_p \text{ и } Y(x) = 1, \text{ если } p(X) > C_p \quad (3)$$

где C_p — величина порога ($0 < C_p < 1$), определение которой излагается ниже.

Для нахождения оценок b_0, b_1, \dots, b_5 для неизвестных коэффициентов $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_5$ использовался метод максимального правдоподобия. В качестве оценок принимались такие значения b_0, b_1, \dots, b_5 , при которых функционал метода максимального правдоподобия достигает максимального значения. В качестве вычислительного инструментария нахождения оценок b_0, b_1, \dots, b_5 использовался модуль Регрессия статистического пакета SPSS (версия 17). Объем пространственной выборки был равен 122.

В таблице 2 приведены значения коэффициентов b_0, b_1, \dots, b_5 , а также их характеристики, а именно p — величины (значение меньше 0,05 говорит о значимости соответствующего коэффициента регрессии), нижняя и верхняя границы доверительного интервала (доверительная вероятность 0,95).

При этих коэффициентах функция (2) принимает вид:

$$\hat{z}(x) = -0,156 + 0,084x_1 - 3,638(1 - x_2) - 1,886(1 - x_3) + 0,108x_4 - 1,353(1 - x_5),$$

а вероятность неблагоприятного исхода определяется выражением:

$$\hat{p}(x) = 1 / (1 + \exp(0,156 - 0,084x_1 + 3,638(1 - x_2) + 1,886(1 - x_3) - 0,108x_4 + 1,353(1 - x_5))) \quad (4)$$

Величина порога C_p (см. (3)) находилась из условия максимума числа совпадений исходных значений переменной Y и прогнозных значений переменной Y, вычисленных по формуле (3). Величина порога C_p была определена как $C_p = 0,4$.

Заметим, что предложенная модель прогнозирования достаточно просто реализуется на практике: у пациента определяют значения указанных 5 пара-

Таблица 2

Значения коэффициентов $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_5$ и их характеристики

Коэффициенты регрессии	Значение	P-величина	Доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
b_1	0,084	0,002	0,042	0,126
b_2	-3,638	0,001	-5,663	-1,613
b_3	-1,886	0,014	-3,090	-0,682
b_4	0,108	0,005	0,062	0,154
b_5	-1,353	0,004	-2,086	-0,620
b_0	-0,156	0,038		

метров, а затем эти значения подставляют в соответствующие формулы, реализованные либо в табличном процессоре Excel, либо в каком-нибудь инженерном калькуляторе. На рисунке 2 показан калькулятор прогноза, реализованный в табличном процессоре Excel.

Хотя приведенные в таблице 2 значения величины r говорят о значимости вычисленных коэффициентов, была выполнена проверка адекватности построенного уравнения регрессии (4) двумя способами.

В первом способе проверяли по данным, которые использовались для вычисления коэффициентов регрессии. При этом вычислялись вероятности $p(x)$, которые затем в соответствии с предложенным правилом (3) преобразовывались в значения зависимой переменной 0 или 1 ($C_p = 0,4$). В таблице 3 приведены количество исходных значений переменной Y и количество вычисленных (прогнозируемых) значений, а также процент совпадений этих значений. Видно достаточно хорошее совпадение как значения 1, так и значения 0.

Данные таблицы позволяют сделать вывод о том, что предлагаемый способ прогноза характеризуется высокой чувствительностью (коэффициент равен 0,82) и высокой специфичностью (коэффициент равен 0,80). Из 122 обследованных пациентов с ОКСПСТ неблагоприятные события в течение 12 месяцев с даты ОКСПСТ реально имели место у 51 человека (из них согласно прогнозу по предлагаемому способу они должны были наступить у 42 человек), отсутствовали неблагоприятные события у 71 пациента (из них согласно прогнозу по предлагаемому способу их не должно было быть у 57 человек). Таким образом, чувствительность предлагаемого способа по прогнозированию неблагоприятных исходов составила 82%, благоприятных исходов — 80%.

Во втором способе проверялась пригодность построенного уравнения регрессии для прогнозирова-

ния исходов по данным, которые не использовались для вычисления коэффициентов регрессии. Была взята группа пациентов из 54 человек и по значениям независимых переменных этих пациентов были вычислены прогнозируемые значения исходов. Результаты занесены в таблицу 4, структура которой аналогична таблице 3. Меньшие проценты совпадений значений 0 и 1 отчасти можно объяснить меньшим объемом выборки. Тем не менее, результаты второго проверочного способа позволяют утверждать, что построенное уравнение регрессии можно эффективно использовать для многофакторного прогнозирования отдаленных благоприятных и неблагоприятных исходов у пациентов, перенесших ОКСПСТ. Коэффициенты чувствительности и специфичности равны 0,76.

Вышеприведенные результаты двух выполненных тестов позволяют сделать общий вывод о возможности успешного использования построенного уравнения для прогнозирования исходов. Это уравнение включает большее число значимых (для диагностики и прогнозирования) факторов и, соответственно, с большей точностью прогнозирует благоприятный или неблагоприятный отдаленный исход для того или иного пациента.

Рис. 2. Калькулятор прогноза в документе Excel.

Таблица 3

Исходные и прогнозируемые значения переменной Y по исходной выборке

Наблюдаемые (исходные) значения переменной Y	Прогнозируемые (вычисленные) значения переменной Y		Процент совпадений
	0	1	
0	57	14	80
1	9	42	82
Общая процентная доля совпадений			81

Таблица 4

Исходные и прогнозируемые значения переменной Y по независимой выборке

Наблюдаемые (исходные) значения переменной Y	Прогнозируемые (вычисленные) значения переменной Y		Процент совпадений
	0	1	
0	25	8	76
1	5	16	76
Общая процентная доля совпадений			76

Таблица 5
Сравнение результатов рискметрии по GRACE с фактическими исходами отдаленного периода ОКСпСТ

Фактический исход	GRACE	Фактический исход	GRACE
0	2	0	2
1	3	1	2
0	2	1	2
1	3	0	3
1	3	0	2
1	3	0	3
1	2	1	2
1	2	1	2
0	2	0	2
0	2	0	3

Примечание: 0 — благоприятный исход, 1 — неблагоприятный исход.

Преимуществами предложенного способа прогнозирования перед способами TIMI и GRACE являются следующие: способ разработан в результате исследования российских пациентов, перенесших ОКСпСТ; учитывает 5 факторов для построения прогноза: возраст, величину ФВ ЛЖ у пациента, наличие/отсутствие у пациента СД, концентрацию вЧСРП, генотип пациента по полиморфному варианту rs1376251 гена *TAS2R50*; в качестве неблагоприятных исходов этим способом прогнозируются не только летальный исход, но и не сопровождающиеся смертью случаи инфаркта миокарда или инсульта, или нестабильной стенокардии (НС), или внеплановой коронарной реваскуляризации; прогноз по данному способу охватывает период, равный 12 месяцам с даты ОКСпСТ; характеризуется высокой чувствительностью: 82% по прогнозированию неблагоприятных исходов и 80% — по прогнозированию благоприятных исходов; по сравнению со шкалой TIMI предлагаемый способ не связан с использованием данных коронарографии, что делает его доступным не только для специализированных сосудистых центров; определение концентрации вЧСРП в сыворотке крови позволяет учесть активность атеросклеротического воспалительного процесса; способ позволяет индивидуализировать прогноз за счет исследования генетического маркера — генотипа СТ по полиморфному варианту rs1376251 гена *TAS2R50*; предлагаемая формула расчета вероятности неблагоприятного исхода показывает, с каким весомым множителем тот или иной фактор влияет на вероятность неблагоприятного исхода. Это позволяет ранжировать факторы (с учетом их размерности и величины) по степени их влияния на вероятность неблагоприятного исхода.

Для демонстрации преимущества предложенной модели перед GRACE приведена случайная выборка

из обследованных пациентов. Показано, что процент совпадений прогнозируемого высокого риска с фактическими неблагоприятными исходами 56%, пациенты с промежуточным риском в 46% имели благоприятный исход, а в 56% — неблагоприятный. Пациентов низкого риска не было в этой выборке, и при ОКСпСТ в остром периоде низкий риск встречается крайне редко. Получается, что GRACE вообще не предсказала отдаленные благоприятные исходы.

Сравнение результатов рискметрии по GRACE с фактическими исходами отдаленного периода ОКСпСТ представлено в таблице 5.

Приведем конкретный пример использования построенной модели.

Пациентка Ш., 59 лет, женщина, пенсионерка, вес — 82 кг, рост — 165 см, поступила в приемное отделение. Жалобы при поступлении на жжение за грудиной волнообразного характера, которое появилось накануне, повторялось в день поступления дважды, длительность каждого эпизода более 5-10 минут, эффект от нитроглицерина был. Когда у пациентки возникло ощущение сердцебиения, сопровождавшееся одышкой, она вызвала “скорую помощь”. В анамнезе имеется артериальная гипертензия. Наследственность отягощена по матери (артериальная гипертензия, СД II типа). Сахарный диабет у пациентки имеется, регулярно соблюдает диету, лекарственные препараты не назначались. При поступлении артериальное давление 120/80 мм рт.ст., ЧСС — 120 уд. в минуту. На ЭКГ у пациентки определялась тахиформа фибрилляции предсердий (ЧЖС 100-120 уд./мин) и гипертрофия левого желудочка. Тяжесть СН расценена как Killip II (аускультативно выявлялись хрипы в нижних отделах легких и рентгенологически также имелись признаки гипертензии малого круга кровообращения). Концентрация креатинина в сыворотке крови при поступлении — 86 мкмоль/л, при выписке — 79 мкмоль/л, концентрация общей креатинкиназы — 190 Е/л, изоформы МВ креатинкиназы — 11 Е/л. Коронарография пациентке проведена на следующие сутки (в соответствии с международным протоколом ведения таких пациентов), хирургически значимых стенозов не выявлено. По данным ЭхоКГ, которую выполняли на 8-е сутки от поступления в стационар, фракция выброса левого желудочка составляла 49%. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на анализаторе Multiscan (TermoLabsystems) с использованием тест систем ELISAs (BCM Diagnostics, Biomerica) определена концентрация вЧСРП (в остром периоде она составила 8 мг/дл).

Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование проводилось методом Real time PCR (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе ABI 7900HT в соот-

ветствии с протоколом фирмы-производителя. У пациентки выявлен генотип СТ по полиморфному варианту rs1376251. В течение госпитального периода рецидивов коронарных болей не было, по результатам ХМ-ЭКГ эпизодов ишемической депрессии сегмента ST не было, выявлен один эпизод краткосрочной суправентрикулярной тахикардии. Пациентка выписана со стандартной двойной антитромбоцитарной терапией в сочетании со статинами, бета-блокаторами и ингибиторами АПФ. Пациентка регулярно принимала назначенное лечение в течение всего постгоспитального периода наблюдения (12 месяцев). В течение года у нее было три госпитализации, из них две по поводу НС и одна — в связи с острым ИМ без зубца Q по передней стенке левого желудочка. Проведена внеплановая ангиопластика со стентированием передней нисходящей артерии.

Для определения прогноза наступления неблагоприятного события у данной пациентки в течение 12 месяцев с даты ОКСбпСТ учитываем возраст данной пациентки (59 лет), Killip II, ЧСС при поступлении (120 уд./мин), пароксизмальная тахикардия-пароксизм фибрилляции предсердий при поступлении и наличие эпизода краткосрочной суправентрикулярной тахикардии при ХМ-ЭКГ в период госпитализации, концентрацию вчСРП (8 мг/дл), СТ по полиморфному варианту rs1376251. Значения переменных X1-X6 у данной пациентки равны следующим величинам: X1=55, X2=1, X3=1, X4=1, X5=8 мг/дл, X6=1.

Вычислим вероятность неблагоприятного исхода, используя для этого построенную регрессионную модель. Подставив значения переменных X1=55, X2=1, X3=1, X4=1, X5=8 мг/дл, X6=1 в формулу (4) для $\hat{Z}(x)$, получаем:

$$\hat{Z}(x)=0,133 \cdot 55-1,375(1-1)-6,810(1-1)-1,262(1-1)+0,207 \cdot 8-1,086(1-1)=8,968$$

Далее подставляем это значение в выражение (4): $\hat{p}(x)=1/(1+\exp(-8,968))=0,99987$

Так как вычисленная вероятность больше 0,4, то прогнозируемое значение \hat{Y} равно 1, т.е. прогнозируется неблагоприятный исход.

Заметим, что данная пациентка исходно имела следующую сумму баллов по шкалам: TIMI — 4 (промежуточный риск), GRACE — 126 (из 263 возможных), что определяло низкую вероятность развития у нее как летального исхода, так и нефатальных сердечно-сосудистых событий в ранние и отдаленные сроки. Однако у пациентки выявлялась высокая вероятность развития неблагоприятного исхода, что и реализовалось в развитии 2 эпизодов нестабильной стенокардии и острого ИМ, хотя предикторов развития такового по традиционным шкалам не было. В то же время использование построенной модели позволило прогнозировать наблюдаемый неблагоприятный исход с высокой вероятностью, равной 0,999994, т.е. неблагоприятный исход являлся практически достоверным событием.

Заключение

Предложенная модель многофакторного прогнозирования отдаленных исходов ОКСбпСТ более эффективна, чем GRACE, так как разработана на основе исследования показателей у российских пациентов и учитывает активность атеросклеротического воспалительного процесса и генотип пациента. Формула расчета вероятности неблагоприятного исхода показывает, с каким весовым множителем тот или иной фактор влияет на вероятность неблагоприятного исхода. Модель проста в использовании и позволяет оптимизировать и индивидуализировать вторичную профилактику, что будет способствовать снижению частоты сердечно-сосудистой смертности, нефатальных ИМ, инсультов, НС и внеплановой коронарной реваскуляризации у данной категории пациентов.

Литература

- Casella G, Di Pasquale G, Oltrona VL, et al. Management of patients with acute coronary syndromes in real-world practice in Italy: an outcome research study focused on the use of AntiThrombotic Agents: the MANTRA registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013; 2(1): 27-34.
- ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J*. 2012; 33.: P. 2569-619.
- 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): 239-49.
- Damman P, Woudstra P, Kuijt WJ, et al. Short- and long-term prognostic value of the TIMI risk score after primary percutaneous coronary intervention for ST segment elevation myocardial infarction. *J Interv Cardiol* 2013; Feb; 26(1): 8-13.
- Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014 Feb 21; 4(2): e004425.
- Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Cabanas-Grandio P, et al. Walking beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) model in the death risk stratification during hospitalization in patients with acute coronary syndrome: what do the AR-G (ACTION [(Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network)] Registry and GWTG [(Get With the Guidelines) Database], NCDR (National Cardiovascular Data Registry)), and EuroHeart Risk Scores Provide? *JACC Cardiovasc Interv* 2012; Nov; 5(11): 1117-25.
- Bluzhas I, Buivydaite K, Domarkiene S, et al. Dynamics of acute myocardial infarction morbidity and risk of acute ischemic syndrome among population of Kaunas in 1986-2001. *Kardiologija* 2006; 46(4): 52-3. Russian (Блужас И., Буйвидайте К., Домаркене С. и др. Динамика заболеваемости острым инфарктом миокарда и риска острого коронарного синдрома среди населения Каунаса в 1986-2001гг. *Кардиология* 2006; 46(4): 52-3).
- Fuente RL, Naesgaard PA, Nilsen ST, et al. B-type natriuretic peptide and high sensitive C-reactive protein predict 2-year all cause mortality in chest pain patients: a prospective observational study from Salta, Argentina. *BMC Cardiovasc Disord* 2011; 11: 57.
- CADILLAC (controlled abciximab and device investigation to lower late angioplasty complications.) *Clinical Cardiology*. 2000; Jan; 23(1): 57.
- Wauters E, Carruthers KF, Buyschaert I, et al. Influence of 23 coronary artery disease variants on recurrent myocardial infarction or cardiac death: the GRACE Genetics Study *Eur Heart J* 2013; Apr; 34(13): 993-1001.
- Maksimov VN, Kulikov IV, Orlov PS, et al. Checking the relationship between the eight SNPs and myocardial infarction in the Siberian population. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Scientists* 2012; 5: 24-9. Russian (Максимов В.Н., Куликов И.В., Орлов П.С. и др. Проверка взаимосвязи между восемью однонуклеотидными полиморфизмами и инфарктом миокарда на сибирской популяции. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2012; 5: 24-9).
- Virani SS, Brautbar A, Lee VV, et al. Chromosome 9p21 single nucleotide polymorphisms are not associated with recurrent myocardial infarction in patients with established coronary artery disease. *Circ J* 2012; 76(4): 950-6.