

Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений при стабильной ишемической болезни сердца на основании прогностических индексов, шкал и моделей

Толпыгина С. Н., Марцевич С. Ю.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины”
Минздрава России. Москва, Россия

Согласно современным клиническим рекомендациям, тактика обследования и лечения конкретного пациента со стабильной ишемической болезнью сердца зависит от прогноза заболевания. Несмотря на то, что известно множество прогностических моделей и индексов, единого подхода к стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений при стабильной ишемической болезни сердца в настоящее время не существует. В статье представлен литературный обзор основных существующих прогностических моделей и индексов с учетом их возможностей и ограничений.

Ключевые слова: обзор, хроническая стабильная ишемическая болезнь сердца, прогноз, стратификация риска, сердечно-сосудистые осложнения, прогностические шкалы, модели, индексы.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 27/03-2020

Рецензия получена 16/04-2020

Принята к публикации 07/05-2020



Для цитирования: Толпыгина С. Н., Марцевич С. Ю. Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений при стабильной ишемической болезни сердца на основании прогностических индексов, шкал и моделей. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2528. doi:10.15829/1728-8800-2020-2528

Cardiovascular risk stratification in stable coronary artery disease based on prognostic scores and models

Tolpygina S. N., Martsevich S. Yu.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

According to modern clinical guidelines, the strategy of examination and treatment of a patient with stable coronary artery disease depends on the prognosis. Despite the great number of prognostic models and scores, there is currently no unified approach for cardiovascular risk stratification. The article provides a literature review of the main current prognostic models and scores, taking into account their effectiveness and limitations.

Key words: review, stable coronary artery disease, prognosis, risk stratification, cardiovascular events, prognostic score, models.

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author: stolpygina@gnicpm.ru

Received: 27/03-2020

Revision Received: 16/04-2020

Accepted: 07/05-2020

For citation: Tolpygina S. N., Martsevich S. Yu. Cardiovascular risk stratification in stable coronary artery disease based on prognostic scores and models. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2528. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2528

Tolpygina S. N.* ORCID: 0000-0003-0160-0158, Martsevich S. Yu.
ORCID: 0000-0002-7717-4362.

АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, КАГ — коронароангиография, КТ — конечная точка, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОС ЛКА — основной ствол левой коронарной артерии, ПДФН — проба с дозированной физической нагрузкой, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, CALIBER — Cardiovascular disease research using Linked BEspoke studies and Electronic Health Records, SYNTAX — Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery.

Введение

Попытки разработки прогностических индексов у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) предпринимались неоднократно как зару-

бежными, так российскими учеными. Для создания надежных моделей и индексов стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) требует наличия достаточно большой и репрезентативной

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: stolpygina@gnicpm.ru

Тел.: +7 (906) 793-92-63

[Толпыгина С. Н.* — д.м.н., в.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-0160-0158, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, г.н.с. и руководитель отдела, ORCID: 0000-0002-7717-4362].

когорты пациентов и длительного периода наблюдения. Чаще всего такие выборки формируются на основе рандомизированных клинических исследований (РКИ), а в последние годы — на основе регистров и электронных баз данных. Наиболее ранние модели были созданы в 70–80-е гг прошлого века; вместе с тем, и в настоящее время продолжают разрабатываться новые методы, поскольку подходы к лечению больных со стабильной ИБС меняются, что привело к повышению порога высокого риска ССО в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов 2013г с 2% до 3% ежегодной смертности [1]. На сегодняшний день единого метода расчета риска смерти и ССО при стабильной ИБС не существует. Известные из литературы индексы, шкалы и модели сгруппированы по основному используемому диагностическому методу.

Данные коронароангиографии (КАГ)

В 1994г была предложена стратификация риска в зависимости от количества пораженных артерий: 1-, 2-, 3-сосудистое или поражение основного ствола левой коронарной артерии (ОС ЛКА) с учетом клинических данных [2]. Данные регистра CASS (Coronary Artery Surgery Study) подтвердили сохраняющуюся полезность этой простой классификации [3]. Многочисленные исследования привели к очевидному выводу, что проксимальные коронарные стенозы более важны для прогноза, чем дистальные поражения. Эта концепция является основой “оценки опасности” [4], в которой прогностическая значимость поражений коронарных артерий (КА) зависит от локализации стеноза внутри сосуда. Созданный в 1996г индекс поражения КА учитывает информацию о тяжести и местоположении поражения с прогнозными весами в диапазоне от 0 (без поражения КА) до 100 (95% поражение ОС ЛКА) [5]. Индекс был разработан путем анализа взаимосвязи между расположением поражений и риском от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов, получавших лекарственную терапию. Этот индекс позволяет стратифицировать пациентов, которые, по-видимому, могут получить пользу от реваскуляризации для улучшения выживаемости. Разработанный прогностический индекс, рассчитываемый по 100-балльной шкале на основании данных КАГ об обширности поражения коронарного русла, используется и поныне [5], однако требует проведения КАГ и валидирован для пациентов, получавших лечение, принципиально отличавшееся от современного. В первую очередь, это отсутствие статинов и внутрисосудистых методов реваскуляризации.

Такие шкалы, как Euro SCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) и различные варианты шкалы SYNTAX (SYNTAX-Based Anatomical Risk Scores) [6–8], были разработаны для

пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию (АКШ) и применяются для принятия решения о тактике реваскуляризации миокарда в зависимости от риска, связанного с вмешательством в краткосрочном и среднесрочном периодах, но при этом имеют весьма ограниченный спектр применения. Так, они неприменимы для пациентов, которым не проведены КАГ и реваскуляризация. Клиническая шкала SYNTAX (Clinical SYNTAX Score — SYNTAX-Based Clinical Risk Scores), включающая помимо ангиографических характеристик еще 3 переменные — возраст, клиренс креатинина и фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), позволяет прогнозировать 1-летний риск смерти и ССО после проведения ЧКВ у пациентов с поражением ОС ЛКА или 3-сосудистым поражением [7]. Комбинированная шкала SYNTAX Score II (2012), учитывающая anatomical SYNTAX score (ангиографические характеристики), возраст, пол, клиренс креатинина, ФВ ЛЖ, наличие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и периферического атеросклероза, позволяет прогнозировать долгосрочный (4-летний) риск смерти после проведения ЧКВ или АКШ у пациентов с поражением ОС ЛКА или 3-сосудистым поражением [8] и превосходит более ранние модели. Однако ни одна шкала не прогнозирует риск у конкретного пациента.

Клинико-anamnestические данные и результаты неинвазивных методов исследования

В 2005г была предложена модель прогнозирования 5-летнего риска смерти от любых причин, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта у пациентов со стабильной ИБС. Модель была создана на основании данных двойного слепого исследования ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS), включавшего 7665 больных ИБС, подтвержденной данными КАГ и положительным результатом пробы с дозированной физической нагрузкой (ПДФН) или сцинтиграфией миокарда, со стабильной стенокардией II–III функционального класса (ФК), получающих лекарственную терапию, которые были рандомизированы на дополнительный прием нифедипина-GITS 30–60 мг/сут. или плацебо. Средняя длительность наблюдения составила 4,9 лет. Конечной точкой (КТ) являлись наступление смерти или развитие острого ИМ (ОИМ) или инсульта. Однако применимость данной модели для стратификации риска во всей популяции больных стабильной ИБС рядом авторитетных ученых подвергается сомнению. Действительно, она была разработана на рафинированной выборке больных, отобранных в клиническое исследование, куда не включались пациенты, перенесшие ИМ или реваскуляризацию миокарда в течение 3 мес. до отбора в исследование,

или те, кому планировалось ее проведение в ближайшее время, а также имевшие симптомы хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ФВ ЛЖ <40% [9].

Несмотря на высокую прогностическую значимость результатов КАГ, ее рутинное проведение больным стабильной ИБС не оправдано, а поскольку отбор кандидатов на нее должен осуществляться на основании стратификации риска ССО на этапе клинического и неинвазивного инструментального обследования, то для использования в широкой клинической практике наиболее востребованы именно клиничко-инструментальные шкалы.

Существует целый ряд индексов, в т.ч. интегральных, построенных на основании результатов ПДФН, расчет которых позволяет определить прогноз больных стабильной ИБС. Среди них наиболее известен индекс Дьюка, который позволяет стратифицировать пациентов на группы риска смерти от ССО [10]. Диагностический индекс центра профилактической медицины (ИЦПМ) используется для оценки тяжести поражения КА и развития ССО, а также необходимости в проведении процедур реваскуляризации [11, 12]. Существует еще ряд индексов, в которых вместе с показателями ПДФН учитываются факторы риска ССЗ — возраст, пол, уровень липидов, статус курения, наличие артериальной гипертензии (АГ) и т.д. [13, 14]. В шкале, предложенной Lauer MS, et al. [15], учитываются клинические показатели (возраст, пол, история курения, наличие АГ, сахарного диабета (СД) или типичной стенокардии), а также наличие частой желудочковой экстрасистолы в периоде восстановления, что обеспечивает лучшую способность этой шкалы идентифицировать пациентов низкого риска с ежегодной смертностью <1%. Однако недостатки, имеющиеся у каждого индекса, ограничивают их широкое применение. Например, ряд интегральных индексов учитывает депрессию сегмента ST, которая не всегда возникает во время проведения ПДФН [11], индекс Дьюка малоприменим у пожилых пациентов [12]. Кроме того, ПДФН могут быть выполнены далеко не всем пациентам со стабильной ИБС из-за наличия противопоказаний; при этом наиболее тяжелые пациенты оказываются неохваченными стресс-тестами, а сам факт проведения ПДФН у больных ИБС является благоприятным прогностическим фактором, что хорошо иллюстрируется результатами исследования, в котором положительный результат стресс-теста не оказывал достоверного влияния на риск смерти и развития ОИМ, а при его невыполнении относительный риск смерти и ОИМ достоверно возрастал в 4,4 раза [16].

В результате проведенного в 2003г анализа результатов исследования TIBET (Total Ischemic Burden European Trial) было установлено, что у пациентов со стабильной ИБС и положительным ре-

зультатом ПДФН наибольшей прогностической ценностью в отношении риска смерти от ССЗ, развития нефатального ИМ и нестабильной стенокардии в течение 2 лет оказались перенесенный ИМ и АКШ в анамнезе. Также отрицательно влияли на прогноз наличие признаков гипертрофии левого желудочка на электрокардиограмме (ЭКГ) покоя, увеличение размеров левого желудочка по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и время до достижения депрессии сегмента ST >1 мм при проведении ПДФН, тогда как выраженность депрессии сегмента ST не имела прогностической значимости [17]. В итоге была создана таблица для прогнозирования вероятности развития комбинированной КТ в течение 2 лет. Данная модель имеет ограничения в экстраполяции на всю популяцию больных стабильной ИБС, поскольку исследуемая когорта пациентов не включала пациентов, которым планировалась реваскуляризация, больных с выраженной ХСН или любым тяжелым сопутствующим заболеванием, требующим лечения, в т.ч. хронической почечной недостаточностью (ХПН) с уровнем креатинина >200 ммоль/л, печеночной недостаточностью, неконтролируемой АГ, а также пациентов с наличием противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов и/или нифедипина. К ограничениям исследования можно отнести и короткий срок наблюдения — 2 года, из чего следует, что данная модель применима для краткосрочного прогнозирования риска ССО у больных стабильной ИБС и подтвержденной ишемией и не применима для пациентов, которым невозможно проведение ПДФН.

В 2004г была изучена прогностическая значимость результатов стресс-теста со сцинтиграфией миокарда у 455 больных стабильной стенокардией [18] для выбора тактики лечения и решения вопроса о направлении на КАГ и реваскуляризацию. Смертность за 6 лет наблюдения составила 20%. При многофакторном анализе независимыми предикторами смерти от ИБС явились: возраст, мужской пол, курение, СД, ХСН, обратимые и стойкие нарушения перфузии или накопления изотопа. К группе высокого риска были отнесены пациенты с многососудистым поражением, которым показано проведение реваскуляризации миокарда; к группе наименьшего риска — пациенты с отрицательным результатом теста, которым не требуется проведение КАГ и реваскуляризации; к группе промежуточного риска — пациенты с нарушением перфузии в бассейне одной КА, у которых показания к проведению КАГ и реваскуляризации должны определяться индивидуально с учетом дополнительных признаков. К недостаткам данного способа стратификации риска можно отнести необходимость проведения сложного и дорогостоящего метода исследования — стресс-теста со сцинтиграфией миокарда.

На основании результатов исследования IONA (Impact Of Nicorandil in Angina study) в 2004г была разработана модель, прогнозирующая риск смерти от любой причины в течение 1,5 лет у больных стабильной ИБС [19, 20]. В исследование было включено 5047 пациентов с подтвержденной ИБС — ИМ, АКШ в анамнезе, ПДФН, КАГ. Первичной КТ считали смерть от ИБС, нефатальный ИМ, госпитализацию по поводу прогрессирования стенокардии. Вторичная КТ — смерть от ИБС и нефатальный ИМ. Наибольшую предсказательную ценность в отношении вероятности развития КТ показали наличие стенокардии III и IV ФК, возраст, ИМ в анамнезе. Развитие вторичной КТ ассоциировалось с наличием признаков гипертрофии левого желудочка на ЭКГ и курением. В итоге для стратификации риска развития смерти и ССО в течение 1,5 лет были разработаны прогностические шкалы, которые включали от 6 до 9 показателей, отобранных в результате логистической регрессии; однако эти шкалы не были валидированы на других когортах больных и не позволяют прогнозировать риск ССО в отдаленном периоде [19, 20].

В 2006г на основании результатов исследования Euro heart (Euro heart survey of stable angina: prospective observational study), включившего 3031 амбулаторного пациента с недавно (в течение 1 года) диагностированной стабильной стенокардией (за исключением пациентов с ИМ в анамнезе), предшествовавшей реваскуляризацией миокарда, кардиалгиями некоронарного генеза или госпитализированных в стационар с диагнозом острого коронарного синдрома (ОКС) после обращения к врачу, был разработан индекс, прогнозирующей риск смерти от любой причины и нефатального ИМ в течение 1,5 лет. При его расчете, помимо характеристик тяжести и течения ИБС и признаков поражения миокарда, учитывается наличие коморбидных заболеваний — АГ, инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе, хронический гепатит или цирроз печени, периферический атеросклероз, аневризма аорты, ХПН, ХОБЛ, хронические воспалительные ревматические, онкологические заболевания, СД. Следует учитывать, что шкала риска строилась на основании данных, полученных в общей выборке >3 тыс. больных с впервые диагностированной стенокардией, из которых только у 1/3 диагноз был подтвержден КАГ [16].

Разработанный и запатентованный в 2009г способ прогнозирования течения ИБС [21] включал данные неинвазивных методов исследования, таких как ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, ЭхоКГ, ПДФН, анализ variability ритма сердца, сигнал-усредненную ЭКГ, определение дисперсии интервала QT с выделением поздних потенциалов желудочков, временным и спектральным анализом. На основании результатов поэтап-

ного исследования рассчитывается вероятность благоприятного или неблагоприятного течения ИБС с использованием длины векторов вариантов течения ИБС и, соответственно, осуществляется прогнозирование вероятности высокого или низкого риска смерти пациентов. Анализ этого способа прогнозирования риска выявил ряд недостатков: валидация метода была проведена на рафинированной выборке больных ИБС — участников РКИ, которая не отражала характеристики реальной популяции больных ИБС, а заявленный метод не мог быть использован для стратификации риска без владения авторской компьютерной программой.

Большой интерес представляет исследование [22] (2012), в которое было включено 503 больных стабильной формой ИБС, находившихся на стационарном лечении, 23% из которых составили женщины, а продолжительность наблюдения — 5,4 года. Почти 2/3 пациентов, включенных в исследование, имели в анамнезе перенесенный ОИМ и процедуры реваскуляризации, однако только у 70% включенных больных диагноз ИБС был верифицирован КАГ. Создание прогностической шкалы для оценки долгосрочного риска развития ССО не являлось самоцелью работы, но использовалось для оценки влияния на прогноз планового ЧКВ и изучения прогностической значимости ряда лабораторных показателей, ассоциирующихся с тромбозами. Было выявлено 8 независимых предикторов ССО: наличие стенокардии II-III ФК и постинфарктного кардиосклероза, поражение трех основных КА либо ОС ЛКА, сопутствующие проявления атеротромбоза в церебральном и периферическом сосудистых бассейнах (анамнез инсульта/ТИА, низкие либо высокие значения лодыжечно-плечевого индекса), избыточная масса тела (индекс массы тела $\geq 31,6$ кг/м²), нарушение функции почек (клиренс креатинина <67 мл/мин) и наличие в анамнезе эрозивного гастрита. В результате была создана шкала риска развития обострений атеротромбоза (сосудистая смерть, ОКС, инсульт/ТИА) и необходимости в проведении реваскуляризации у больных стабильной ИБС. Было установлено, что выполнение плановых процедур ЧКВ у больных стабильной ИБС на фоне оптимальной медикаментозной терапии в целом не улучшало прогноз, а у лиц, относящихся к категории низкого клинического риска по разработанной шкале, даже ухудшало как в отношении тромботических осложнений, так и в потребности в повторной реваскуляризации. Следует учитывать особенности изученной когорты: к критериям исключения относились стенокардия и ХСН IV ФК, заболевания, требующие постоянного приема противовоспалительных препаратов, антикоагулянтов, невозможность назначения антиагрегантной терапии, тяжелые сопутствующие заболевания. Также

всем больным при включении в исследование проводился подбор оптимальной медикаментозной терапии препаратами с доказанным благоприятным влиянием на прогноз. Кроме того, шкала хорошо разграничивала пациентов высокого и низкого, но не умеренного риска.

Комбинированные шкалы

В 1994г по результатам исследования CASS была предложена модель, прогнозирующая риск смерти от любой причины в течение 12 лет на основании данных КАГ (число пораженных сосудов, поражение передней межжелудочковой ветви ЛКА), возраста, ИМ и СД в анамнезе, ФВ ЛЖ, симптомов ХСН [3], для которой характерны все ограничения, применимые для моделей, разработанных на рафинированных популяциях в рамках клинических исследований. Клинические шкалы SYNTAX [3] и SYNTAX Score II [4] описаны выше.

В 2012г на основании данных 4-летнего наблюдения за всей когортой больных регистра пациентов с хронической ИБС (ПРОГНОЗ ИБС) и проведения многомерного регрессионного анализа были выявлены факторы, имевшие наибольшую прогностическую значимость в отношении вероятности развития первичной КТ (фатальных и нефатальных ССО), которые образовали новую балльную шкалу риска [23]. Это наличие жалоб на одышку, признаки нестабильности течения ИБС в течение 3 мес., потребность в приеме диуретиков до госпитализации, наличие стеноза любого клапана, зон гипокимизации левого желудочка по данным ЭхоКГ. Однако данная шкала была разработана для пациентов с подозрением на хроническую ИБС (у 17% лиц диагноз ИБС не был подтвержден) и позволяет на основе клинико-анамнестических и инструментальных данных выявлять пациентов с высоким и низким риском, но плохо различает пациентов с умеренным риском ССО. Кроме того, в ней не учитывается характер порока сердца (врожденный, ревматический и атеросклеротический) и вид пораженного клапана (аортальный, митральный, трикуспидальный), что снижает ее прогностическую ценность.

Шкала, предложенная в 2004г, учитывает наличие коморбидной патологии (ХПН, ХОБЛ, заболевания периферических артерий) и позволяет предсказать смерть от любой причины в течение 13 лет у больных ИБС с ангиографически подтвержденной ИБС — стеноз одной и более КА >75% [24].

Особенностью когорты, сформированной с целью проверки валидности индекса Charlston [25] у больных стабильной ИБС, предназначенного для оценки влияния коморбидных заболеваний на прогноз в данной когорте, являлось то, что в отличие от большинства РКИ наличие у пациента сопутствующих заболеваний не препятствовало его включению

в исследование. В исследование было включен 1471 пациент со стабильной ИБС и наличием стеноза >75% одной или более КА, выявленного при КАГ в период с 1985 по 1989гг. Длительность наблюдения составила 13,6 лет. Итогом работы стало создание ИБС-специфичного индекса коморбидности, который в отличие от индекса Charlston не включал в себя перенесенный ИМ и застойную сердечную недостаточность как проявление и осложнение основного заболевания — ИБС, а также еще 8 заболеваний, входящих в индекс Charlston, не имевших прогностической значимости, в т.ч. язвенная болезнь желудка, лимфома, заболевания соединительной ткани, но были добавлены статус курения и АГ. В новой шкале изменилось прогностическое значение СД, ХОБЛ, атеросклероза периферических сосудов и заболеваний почек. Прогностическое значение гиперлипидемии отсутствовало, а ФВ ЛЖ сохранялось. ИБС-специфичный индекс достоверно коррелировал с риском смерти от всех причин. Новый индекс превосходил индекс Charlston по точности прогнозирования риска смерти, поскольку стал его модификацией для пациентов со стабильной ИБС и подтвердил важное прогностическое значение коморбидной патологии у больных ИБС, особенно старшего возраста. Однако ИБС-специфичному индексу коморбидности также свойственен ряд ограничений, описанных самими авторами, в т.ч. использование ретроспективных данных, взятых из историй болезни, что сопряжено с погрешностями в верификации диагнозов сопутствующих заболеваний из-за отсутствия единого протокола для записи жалоб, анамнеза, и клинической картины заболеваний. Кроме того, данный индекс не был валидирован на других выборках больных и не получил широкого распространения.

Значительный интерес представляет международная модель прогнозирования риска развития рецидива ССЗ, разработанная в 2012г на основании данных международного регистра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry) [26], включившего 49689 амбулаторных пациентов из разных стран и континентов с установленными ССЗ. Модели прогнозирования риска развития ССО оценивались на основании результатов 2-летнего наблюдения. Прогностическая модель создавалась на основании данных 33419 участников, случайным образом отобранных из всей когорты. Оставшиеся участники исследования послужили контрольной группой, на которой проводилась внутренняя валидация модели риска. Число пораженных атеросклерозом бассейнов (коронарный, церебральный, периферический) с клиническими проявлениями, СД, курение, низкий индекс массы тела, фибрилляция предсердий в анамнезе, ХСН и любых сердечно-сосудистых событий, произошедших в течение 1 года до включения в регистр,

ассоциировались с повышенным риском развития последующего ССО. Терапия статинами, ацетилсалициловой кислотой была достоверно связана со снижением риска развития ССО. Валидность модели прогнозирования риска ССО была протестирована на оставшихся 16270 участниках регистра. Риск сердечно-сосудистой смерти в контрольной подгруппе определялся тем же набором факторов риска. Простые алгоритмы были разработаны для прогнозирования общих ССО и для сердечно-сосудистой смерти у амбулаторных больных с установленным диагнозом атеротромботического заболевания в течение 2 лет [26]. К сильным сторонам этого исследования относят большой размер выборки, сформированной из пациентов обычной амбулаторной практики, участие многих стран и достаточно разнородную когорту больных с поражением различных сосудистых бассейнов. Однако у исследования есть и ограничения: отсутствовало централизованное определение уровня липидов крови, натрий-уретического пептида, С-реактивного белка. Кроме того, не учитывались такие исходы, как нефатальные ишемические эпизоды (ОИМ, инсульт/ТИА). Успешная валидация модели проведена в пределах одной когорты пациентов, но не на альтернативных выборах.

В 2014г была опубликована статья с описанием прогностических моделей риска смерти от всех причин и коронарной смерти + нефатального ИМ, созданных на основании анализа данных 102023 пациентов со стабильной ИБС из Британской медицинской электронной базы CALIBER (CArdiovascular disease research using LIinked BEspoke studies and Electronic Health Records) [27]. В эту шкалу были включены социально-демографические данные, фенотип ИБС в последние 6 мес., факторы риска ССЗ; ХСН, периферический атеросклероз, фибрилляция предсердий, острые нарушения мозгового кровообращения, не сердечно-сосудистые заболевания — хроническая болезнь почек, ХОБЛ, рак, хронические заболевания печени; биомаркеры (частота сердечных сокращений, уровень креатинина, количество лейкоцитов в крови, содержание гемоглобина). Целый ряд клинических факторов, включенных в данные модели (социальная депривация, мерцательная аритмия, рак, болезнь печени, депрессия, тревожность и уровень гемоглобина) ранее не включались в прогностические модели для стабильной ИБС. В итоге на сайте в свободном доступе представлены в виде работающего онлайн-калькулятора 2 модели риска 5-летней общей смертности и нефатального ИМ + коронарной смерти, согласно значениям которого можно стратифицировать пациента на категории низкого (<5%), умеренного (6-14%) и высокого (>15%) риска для выбора кандидатов на реваскуляризацию. Калькулятор риска

доступен онлайн (www.caliberresearch.org/model). Создание двух отдельных калькуляторов для расчета риска смерти от всех причин и нефатального ИМ или коронарной смерти обусловлено значительным различием их рисков, а лучший образ действий в плане стратификации риска и выбора приоритетов в тактике обследования и лечения требует оценки как общей смертности, так и коронарной заболеваемости, и смертности. Авторы предлагают применять прогностические модели CALIBER в электронных медицинских картах в клинической практике. Для шкалы была проведена внутренняя и внешняя валидация. Внешняя валидация проводилась на базе данных РКИ ACRE (Appropriateness of Coronary Revascularisation), изучавшем влияние реваскуляризации на 7,5-летний прогноз у 4020 пациентов с ИБС. С-индекс для внешней валидации составил 0,735 для общей смертности и 0,718 для нефатального ИМ и коронарной смерти, однако, как и в случае с любой прогностической моделью, необходима дальнейшая валидация с использованием внешних когорт и рекалибровка для разных популяций и периодов времени.

До настоящего времени в доступной литературе не описано шкал или индексов, позволяющих стратифицировать пациентов со стабильной ИБС на группы риска в различные временные периоды, что может быть связано с изменением прогностической значимости входящих в них компонентов. Косвенное подтверждение данного предположения можно найти в опубликованных в 2015г результатах анализа РКИ EPICOR (long-tErm follow uP of anti-thrombotic management patterns In acute CORonary syndrome patients study), включавшего 10568 пациентов с ОИМ с подъемом (n=4943) и без подъема сегмента ST (n=5625), в котором изучали влияние на прогноз антитромбоцитарной терапии у пациентов, перенесших ОКС. Статистический вес ряда факторов, вошедших в прогностическую шкалу, созданную по результатам 1-летнего наблюдения, при 2-летнем наблюдении изменился, в итоге, шкалы, прогнозирующие 1-летний и 2-летний риск смерти после выписки из стационара у пациентов после перенесенного ОКС (отдельно для ОИМ с подъемом ST и ОКС без подъема ST), различаются как по компонентам, так и по прогностической значимости [28].

На основании результатов 4- и 7-летнего наблюдения пациентов регистра ПРОГНОЗ ИБС (n=641), которым была проведена КАГ, нами была разработана расширенная клиничко-инструментальная балльная прогностическая шкала оценки риска смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти, острого ИМ, инсульта, реваскуляризации любого сосудистого бассейна, включающая следующие признаки: нестабильность течения ИБС в тече-

ние последних 3 мес., инсульт в анамнезе, ХОБЛ/бронхиальная астма или ХПН, ХСН III или IV ФК, жалобы на одышку, прием диуретиков до госпитализации, ЧСС >90 уд./мин по ЭКГ, атеросклеротический аортальный стеноз по ЭхоКГ, ФВЛЖ 40-60% по ЭхоКГ, диастолическая дисфункция по ЭхоКГ. Предсказательная ценность предложенной шкалы стратификации риска оказалась высокой как в отношении риска развития первичной КТ, общей смерти и вторичной КТ (компоненты первичной КТ + реваскуляризация любого сосудистого бассейна) как через 4, так и через 7 лет наблюдения. Чувствительность и специфичность шкалы составили 95% и 96% для общей смертности, 92% и 97% для первичной КТ и 96% и 96% для вторичной КТ, а площадь под ROC-кривой (Area under curve, AUC) равна 0,98-0,99, что свидетельствует о высокой точности прогнозирования. В результате внутренней валидации шкалы методом скользящего контроля ее предсказательная способность оказалось несколько ниже (AUC 0,96 vs 0,98), но вполне удовлетворительной для целей оценки прогнозируемых исходов. Ретроспективный анализ с применением этой шкалы показал, что проведение реваскуляризации КА на любом этапе наблюдения улучшало прогноз, т.е. снижало смертность и вероятность

нефатальных ССО, только у пациентов высокого риска, согласно балльной оценке.

Заключение

Произошедшие в последние десятилетия существенные изменения в тактике лечения благоприятно сказались на прогнозе больных ИБС в развитых странах, что привело к изменению критерия высокого риска по уровню ежегодной смертности при стабильной ИБС с 2% до 3%, итогом чего стало моральное устаревание целого ряда прогностических шкал и индексов. Кроме того, большинство существующих в настоящее время моделей прогнозирования риска ССО строго фиксированы по времени прогнозирования риска и не всегда применимы ко всей когорте больных, если базируются на данных клинических исследований, а модели, созданные на основе данных крупных регистров (таких как REACH) или электронных баз данных (CALIBER), требуют дальнейшей валидации с использованием внешних когорт и рекалибровки для разных популяций и периодов времени.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehs296.
2. Mark DB, Nelson CL, Califf RM, et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease: initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation*. 1994;89:2015-25. doi:10.1161/01.cir.89.5.2015.
3. Emond M, Mock MB, Davis KB, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation*. 1994;(90)6:2645-57. doi:10.1161/01.cir.90.6.2645.
4. Califf RM, Phillips HR, Hindman MC, et al. Prognostic value of a coronary artery jeopardy score. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:1055-63. doi:10.1016/s0735-1097(85)80005-x.
5. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, et al. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol*. 1996;5(27):1007-19. doi:10.1016/0735-1097(96)87733-3.
6. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;(1)2:219-27.
7. Farooq V, Vergouwe Y, Raber L, et al. Combined anatomical and clinical factors for the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention: the Logistic Clinical SYNTAX score. *Eur Heart J*. 2012;(33)24:3098-104. doi:10.1093/eurheartj/ehs295.
8. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet*. 2013;(381)9867:639-50. doi:10.1016/s0140-6736(13)60108-7.
9. Clayton TC, Lubsen J, Pocock SJ, et al. Risk score for predicting death, myocardial infarction, and stroke in patients with stable angina, based on a large randomised trial cohort of patients. *BMJ*. 2005;(331)7521:869. doi:10.1136/bmj.38603.656076.63.
10. Mark DB, Shaw L Jr, Harrell FE, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1991;(325)12:849-53. doi:10.1056/nejm199109193251204.
11. Koltunov IE, Mazayev VP, Martsevich SYu. A comprehensive evaluation of the results of exercise stress on the treadmill to stratify patients into risk groups. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2003;3:53-8. (In Russ.) Колтунов И.Е., Мазаев В.П., Марцевич С.Ю. Комплексная оценка результатов проб с дозированной физической нагрузкой на тредмиле для стратификации больных на группы риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2003;2(3):53-8.
12. Martsevich SYu, Tolpygina SN, Malysheva AM, et al. Role of selected parameters and integral indices of treadmill test in the assessment of complication risk among patients with chronic coronary heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(2):44-52. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н., Малышева А.М. и др. Роль отдельных показателей и интегральных показателей и интегральных индексов пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле в оценке риска осложнений у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(2):44-52. doi:10.15829/1728-8800-2012-2-44-52.

13. Lipinski M, Froelicher V, Atwood E, et al. Comparison of treadmill scores with physician estimates of diagnosis and prognosis in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2002;(143)4:650-8. doi:10.1067/mhj.2002.120967.
14. Fearon WF, Gauri J, Myers J, et al. A comparison of treadmill scores to diagnose coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2002;(25)3:117-22. doi:10.1002/clc.4960250307.
15. Lauer MS, Pothier CE, Magid DJ, et al. An externally validated model for predicting long-term survival after exercise treadmill testing in patients with suspected coronary artery disease and a normal electrocardiogram. *Ann Intern Med*. 2007;(147)12:821-8. doi:10.7326/0003-4819-147-12-200712180-00001.
16. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, et al. Predicting prognosis in stable angina-results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ*. 2006;(332)7536:262-7. doi:10.1136/bmj.38695.605440.ae.
17. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, et al. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J*. 2003;(24)6:532-40. doi:10.1016/s0195-668x(02)00820-5.
18. Elhendy A, Schinkel FL, van Domburg RT, et al. Risk stratification of patients with angina pectoris by stress 99mTc-tetrofosmin myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med*. 2005;(46)12:2003-8.
19. IONA Study Group. Determinants of coronary events in patients with stable angina: results from the impact of nicorandil in angina study. *Am Heart J*. 2005;(150)4:689. doi:10.1016/j.ahj.2005.03.040.
20. Hemingway H, McCallum A, Shipley M, et al. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA*. 2006;(295)12:1404-11. doi:10.1001/jama.295.12.1404.
21. Pozdniakov NV, Tatarchenko IP, Soloviev KV. Instrumental assessment of risk factors in the prediction of cardiac events in ischemic heart disease. *Functional diagnostics*. 2010;3:19-22. (In Russ.) Позднякова Н.В., Татарченко И.П., Соловьева К.В. Инструментальная оценка факторов риска в прогнозе кардиальных событий при ишемической болезни сердца. *Функциональная диагностика*. 2010;3:19-22.
22. Komarov AL, Ilyushchenko TA, Shakhmatova OO, et al. Comparative Efficacy of Conservative and Invasive Treatment of Patients With Stable Form of Ischemic Heart Disease (According to Results of Five Year Prospective Study). *Kardiologiya*. 2012;52(8):4-14. (In Russ.) Комаров А.Л., Илющенко Т.А., Шахматова О.О. и др. Сравнение эффективности консервативного и инвазивного лечения больных стабильной ИБС (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения). *Кардиология*. 2012;52(8):4-14.
23. Tolpygina SN, Martsevich SY, Gofman EA, Deev AD. Novel Scale for Long-Term Prognostication of Risk of Death and Nonfatal Cardiovascular Complications in Patients From the PROGNOSIS-IHD Registry. *Kardiologiya*. 2016;6(56):12-7. (In Russ.) Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Гофман Е.А., Деев А.Д. Новая шкала прогнозирования риска смерти и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных из регистра "прогноз ИБС" в отдаленном периоде. *Кардиология*. 2016;6(56):12-7. doi:10.18565/cardio.2016.6.12-17.
24. Sachdev M, Sun JL, Tsiatis AA, et al. The prognostic importance of comorbidity for mortality in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;(43)4:576-82. doi:10.1016/j.jacc.2003.10.031.
25. Charlson ME, Pompei P, Ales HL. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;(40)5:373-83. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8.
26. Wilson PWF, D'Agostino R Sr, Bhatt DL, et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med*. 2012;125(7):695-703. doi:10.1016/j.amjmed.2012.01.014.
27. Rapsomaniki E, Shah A, Perel P, et al. Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102023 patients. *Eur Heart J*. 2014;35(13):844-52. doi:10.1093/eurheartj/ehf533.
28. Pocock S, Bueno H, Licour M, et al. Predictors of one-year mortality at hospital discharge after acute coronary syndromes: A new risk score from the EPICOR (long-term follow up of antithrombotic management patterns in acute CORonary syndrome patients) study. *Eur Heart J: Acute Cardiovasc Care*. 2015;(4)6:509-17. doi:10.1177/2048872614554198.