

Расширенная клинико-инструментальная шкала прогнозирования риска смерти и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных регистра ПРОГНОЗ ИБС

Толпыгина С. Н., Марцевич С. Ю., Деев А. Д.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России.
Москва, Россия

Цель. Разработать шкалу стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) на основе данных регистра ПРОГНОЗ ИБС.

Материал и методы. В регистр ПРОГНОЗ ИБС был включен 641 пациент (500 мужчин и 141 женщина), проживающие в Москве и Московской области, в плановом порядке последовательно поступавшие в стационар ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России с 01.01.2004 по 31.12.2007гг с предварительным диагнозом ИБС, которым во время госпитализации была выполнена коронароангиография. Диагноз ИБС был подтвержден у 84% больных. Жизненный статус установлен у 551 (86%) больных в 2010г и 583 (92%) в 2014г. Длительность наблюдения составила 7 лет. Проведен многомерный статистический анализ прогностической значимости данных, полученных при первичной госпитализации.

Результаты. В расширенную клинико-инструментальную шкалу вошли факторы с наибольшей прогностической значимостью в отношении вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Наличие хронической сердечной недостаточности III-IV функционального класса (по NYHA) повышало относительный риск ССО в 5,4 раза (3 балла), атеросклеротического аортального стеноза в 2,8 раза (2 балла), перенесенного инсульта в 2,3 раза (3 балла), подтвержденный диагноз ИБС в 1,7 раз (1 балл), наличие жалоб на одышку в 1,4 раза (1 балл), признаки нестабильности течения ИБС в последние 3 мес. в 1,4 раза (1 балл), прием диуретиков до госпитализации в 1,9 раз (1 балл), фракция выброса левого желудочка 40-60% и диастолическая дисфункция левого желудочка при эхокардиографии в 1,9 и 2 раза (по 1 баллу), соответственно,

увеличение частоты сердечных сокращений на электрокардиограмме покоя >90 уд./мин в 1,7 раз (1 балл), наличие хронической болезни легких или почечной недостаточности в 1,5 раз (1 балл). Риск фатальных и нефатальных ССО у пациентов с ИБС в течение 7 лет считают низким при сумме баллов шкалы 0-3, при 4-5 баллах — средним с увеличением риска ССО в 3 раза, при индексе ≥6 баллов — высоким с увеличением риска в 9 раз.

Заключение. Расширенная клинико-инструментальная шкала позволяет прогнозировать риск развития фатальных и нефатальных ССО у пациентов с предполагаемой и подтвержденной ИБС и пригодна для широкого использования за счет своей информативности, простоты и доступности.

Ключевые слова: хроническая ишемическая болезнь сердца, прогноз, регистр, стратификация риска, сердечно-сосудистые осложнения, прогностическая шкала.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 15/09-2021

Рецензия получена 12/10-2021

Принята к публикации 28/10-2021



Для цитирования: Толпыгина С. Н., Марцевич С. Ю., Деев А. Д. Расширенная клинико-инструментальная шкала прогнозирования риска смерти и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных регистра ПРОГНОЗ ИБС. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):3060. doi:10.15829/1728-8800-2021-3060

Enhanced risk stratification scale for predicting death and non-fatal cardiovascular events in patients of the PROGNOSIS IBS registry

Tolpygina S. N., Martsevich S. Yu., Deev A. D.

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

Aim. To develop a risk stratification scale for predicting cardiovascular events (CVEs) in patients with chronic coronary artery disease (CAD) based on the data from the PROGNOSIS IBS registry.

Material and methods. The PROGNOSIS IBS registry included 641 patients (men, 500; women, 141) living in Moscow and the Moscow Region, who were routinely admitted to the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine from January 1, 2004 to

December 31, 2007 with a preliminary diagnosis of CAD. All included participants underwent coronary angiography during hospitalization. The diagnosis of CAD was verified in 84% of patients. The vital status was established in 551 (86%) patients in 2010 and 583 (92%) in 2014. The follow-up period was 7 years. A multivariate statistical analysis of the predictive value of data obtained during primary hospitalization was carried out.

*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 профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Деев А. Д. — к.ф.-м.н., руководитель лаборатории биостатистики, ORCID: 0000-0002-7669-9714].

Results. The enhanced risk stratification scale included factors with the highest predictive value for developing CVEs. The presence of NYHA class III-IV heart failure increased the relative risk of CVEs by 5,4 times (3 points), atherosclerotic aortic stenosis by 2,8 times (2 points), stroke by 2,3 times (3 points), a confirmed diagnosis of CAD by 1,7 times (1 point), the presence of dyspnea by 1,4 times (1 point), unstable CAD course in the last 3 months by 1,4 times (1 point), taking diuretics before hospitalization by 1,9 times (1 point), left ventricular ejection fraction of 40-60% and left ventricular diastolic dysfunction according to echocardiography by 1,9 and 2 times (1 point each), respectively, an increase in the heart rate according resting electrocardiography >90 bpm by 1,7 times (1 point), the presence of chronic lung disease or renal failure by 1,5 times (1 point). Seven-year risk of fatal and non-fatal CVEs in patients with CAD in case of score of 0-3 is considered low, score of 4-5 points — moderate (increase in CVE risk by 3 times), score of ≥6 — high (increase in CVE risk by 9 times).

Conclusion. The enhanced risk stratification scale allows predicting the risk of fatal and non-fatal CVC in patients with suspected and confirmed CAD and may be used for widespread use due to informative value, simplicity and availability.

Keywords: chronic coronary artery disease, prognosis, register, risk stratification, cardiovascular events, prognostic scale.

Relationships and Activities: none.

Tolpygina S. N.* ORCID: 0000-0003-0160-0158, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Deev A. D. ORCID: 0000-0002-7669-9714.

*Corresponding author: stolpygina@gnicpm.ru

Received: 15/09-2021

Revision Received: 12/10-2021

Accepted: 28/10-2021

For citation: Tolpygina S. N., Martsevich S. Yu., Deev A. D. Enhanced risk stratification scale for predicting death and non-fatal cardiovascular events in patients of the PROGNOZ IBS registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3060. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3060

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, КИШ — клинично-инструментальная шкала, ЛЖ — левый желудочек, ПДФН — проба с дозированной физической нагрузкой, ПКТ — первичная комбинированная конечная точка, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, ACRE — Appropriateness of Coronary Revascularisation, CALIBER — Cardiovascular disease research using Linked BEspoke studies and Electronic Health Records, REACH — Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry.

Введение

Проблема стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при ишемической болезни сердца (ИБС) на протяжении многих лет не теряет своей актуальности. Причиной этого является высокий уровень смертности от ИБС в России и других странах [1, 2], преимущественно при ее хронической форме [3]. Доказано, что реваскуляризация миокарда снижает частоту развития ССО, а не только устраняет симптомы ишемии лишь у больных ИБС высокого риска [2, 4], в то время, как оптимальная лекарственная терапия улучшает прогноз у всех категорий больных. Стратификация риска ССО необходима для выбора правильной тактики лечения ИБС. В реальной практике процедуры реваскуляризации выполняются большому числу пациентов с низким риском для улучшения качества жизни, а многие пациенты высокого риска продолжают получать только консервативное лечение. Одним из способов разрешения данного парадокса является создание алгоритма, позволяющего практикующему врачу определить категорию риска у больного хронической ИБС и с учетом этого выбрать оптимальную для данного больного тактику лечения с точки зрения влияния на прогноз жизни.

В настоящее время единого метода расчета риска смерти и ССО при хронической форме ИБС нет, хотя за несколько десятилетий российскими и зарубежными учеными разработано множество прогностических индексов. Ряд прогностических индексов создан на основании проб с дозированной фи-

зической нагрузкой (ПДФН) [5-7], однако данные индексы имеют ограничения, т.к. ПДФН может быть выполнена далеко не всем пациентам с ИБС.

Разработанные Clayton TC [8] и Daly CA [9] модели расчета риска ССО при ИБС хорошо известны, но их применимость для всей популяции больных ИБС оспаривается рядом известных ученых, поскольку они разрабатывались на основании данных клинических исследований с жесткими критериями включения/невключения. Индексы, разработанные в разное время российскими учеными В. П. Лупановым и И. П. Татарченко [10, 11], имеют сходные ограничения.

Интерес представляет разработанная Комаровым А. Л. и др. [12] шкала риска обострений атеротромбоза и потребности в реваскуляризации на основании 5-летнего наблюдения больных стабильной ИБС. Авторы показали, что плановые чрескожные вмешательства (ЧКВ) у больных стабильной ИБС, получающих оптимальную медикаментозную терапию, не только не улучшали прогноз, но даже ухудшали его у больных, имеющих низкий риск по разработанной шкале [12].

ИБС-специфичный индекс коморбидности превосходит обычный индекс Charlston [13] в способности прогнозировать риск смерти у больных ИБС, но имеет ряд ограничений, связанных с использованием ретроспективных данных из историй болезни. Весьма интересны созданные в 2012г алгоритмы прогнозирования общих ССО и сердечно-сосудистой смерти в течение 2 лет в регистре REACH (Reduction of Atherothrombosis for Con-

tinued Health Registry) [14], включившего амбулаторных пациентов с установленными ССЗ; однако в этом исследовании не учитывались нефатальные ишемические эпизоды.

В 2012г в результате 4-летнего наблюдения пациентов в регистре ПРОГНОЗ ИБС была разработана клинично-инструментальная шкала (КИШ) прогнозирования риска развития фатальных и нефатальных ССО [15]. В нее вошли наличие жалоб на одышку, нестабильность течения ИБС в течение 3 мес., прием диуретиков до госпитализации, наличие стеноза клапана, зон снижения сократимости левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) [15]. Данная шкала позволяла хорошо различать пациентов с высоким и низким риском, но не с умеренным риском ССО.

В 2014г были опубликованы 2 прогностические модели риска: 5-летней смерти и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) + коронарной смерти, разработанные на основании анализа данных Британской медицинской электронной базы CALIBER (CArdiovascular disease research using LIinked BEspoke studies and Electronic Health Records) [16], включившей 102023 пациента со стабильной ИБС. Данные модели включают >20 признаков, и отсутствие информации о некоторых из них снижает точность стратификации.

В результате существенных изменений в тактике лечения больных ИБС в развитых странах, произошедших в последние годы (что благоприятно отразилось на прогнозе), изменился критерий высокого риска по частоте ежегодной смертности с 2 до 3% у больных стабильной ИБС [4], в итоге многие прогностические шкалы и индексы требуют перекалибровки.

С учетом вышеизложенного, разработка методов стратификации риска развития ССО у широкого круга больных стабильной ИБС, основанных на доступных в повседневной клинической практике данных, остается актуальной.

Цель исследования — разработать шкалу стратификации риска ССО у больных хронической ИБС на основе данных регистра ПРОГНОЗ ИБС.

Материал и методы

Принципы создания регистра ПРОГНОЗ ИБС были подробно описаны ранее [17]. В регистр было включено 500 мужчин и 141 женщина (всего 641 пациент), проживающих в Москве и Московской области, которые последовательно планово были госпитализированы в стационар ФГБУ «ГНИЦ ПМ» Минздрава России в период с 01.01.2004 по 31.12.2007гг с направительным диагнозом ИБС. Всем пациентам во время референсной госпитализации была выполнена коронароангиография (КАГ). У 16% (n=100) больных в результате обследования диагноз ИБС не подтвердился. В специально созданную электронную базу вносились данные из истории болезни. Впоследствии в 2008-2010гг (медиана 1-го этапа наблю-

дения составила 3,9 года) и в 2013-2014гг (медиана 2-го этапа наблюдения — 7,8 лет) устанавливали жизненный статус больных и регистрировали случаи развития фатальных и нефатальных ССО после выписки из стационара. Жизненный статус был установлен у 551 (86%) и 592 (92%) пациентов на 1-м и 2-м этапе наблюдения, соответственно. Данные этих пациентов были включены в анализ прогностической значимости изучаемых факторов. На момент референсной госпитализации возраст пациентов колебался от 27 до 88 лет, средний возраст мужчин составил $54,7 \pm 0,6$, женщин — $58,6 \pm 1,0$ лет. На 1-м этапе наблюдения смертность составила 9% (50 из 551), на 2-м — 18% (108 из 592) среди пациентов с установленным жизненным статусом. Среди причин смерти от всех причин преобладали случаи смерти в результате ССО, в подавляющем большинстве от осложнений ИБС.

В анализ включали данные анамнеза, жалобы пациента и лекарственную терапию при поступлении, результаты физикального обследования, лабораторных и инструментальных исследований. ЭхоКГ проводилась по стандартной методике с оценкой состояния клапанного аппарата сердца, нарушения локальной сократимости ЛЖ. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ рассчитывалась по формуле Тейхольца при отсутствии зон гипокинеза и по методу Симпсона при их наличии. Внесенные данные сопоставлялись с частотой развития первичной комбинированной конечной точкой (ПКТ), состоявшей из случаев смерти от любых причин, а также нефатальных ССО — ИМ, инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА).

Статистический анализ данных проводили в лаборатории биостатистики в системе SAS версия 6.12. При нормальном распределении количественные показатели представлены в виде M (среднее значение) $\pm SD$ (среднеквадратичное отклонение), при распределении, отличном от нормального, — в виде медианы Me и интерквартильного размаха ($Q1-Q3$) — для длительности наблюдения. Для определения прогностической значимости факторов применяли t -критерий Стьюдента, критерий Фишера, критерий χ^2 Вальда. Для выявления наиболее прогностически значимых факторов применялась регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса с расчетом относительного риска и 95% доверительных интервалов с введением поправки на заведомо значимые показатели (пол и возраст). Чувствительность и специфичность шкалы определяли с помощью построения ROC-кривых (графической зависимости доли истинных положительных результатов от доли ложноположительных). Для валидации шкалы при ограниченном объеме исследуемой когорты и значительном числе потенциальных предикторов применялся метод скользящего контроля (bootstrap). Уровень статистической значимости был установлен при $p < 0,05$.

Результаты

Регрессионный анализ данных долгосрочного наблюдения, показал (таблица 1), что при увеличении длительности наблюдения до 7 лет из 5 факторов, входивших в простую КИШ, созданную на основе данных 4-летнего наблюдения, 1 признак (наличие зон гипокинеза по данным ЭхоКГ) утратил свою статистическую значимость, 4 сохранили

Таблица 1

Компоненты расширенной КИШ

Признак	β	χ Вальда	RR, 95% ДИ	p
Подтвержденный диагноз ИБС	0,5285	0,3465	1,696 (0,860-3,345)	0,1272
Нестабильность течения ИБС	0,3434	3,1647	1,410 (0,966-2,058)	0,0752
Атеросклеротический аортальный стеноз	1,0442	12,5979	2,841 (1,596-5,057)	0,0004
Прием диуретиков до госпитализации	0,6295	9,8152	1,877 (1,266-2,782)	0,002
Жалобы на одышку	0,3674	3,3655	1,444 (0,975-2,138)	0,0666
ЧСС >90 уд./мин по ЭКГ покоя	0,5202	2,1075	1,682 (0,834-3,396)	0,1466
ХОБЛ/БА или ХПН	0,4125	4,6468	1,511 (1,038-2,198)	0,0311
Инсульт в анамнезе	0,8571	0,3875	2,356 (1,103-5,035)	0,0269
ХСН III или IV ФК по NYHA	1,6927	4,7623	5,434 (1,188-24,855)	0,0291
ФВ ЛЖ 40-60% по ЭхоКГ	0,6222	3,8925	1,863 (1,004-3,457)	0,0485
Диастолическая дисфункция ЭхоКГ	0,7111	8,5449	2,036 (1,264-3,280)	0,0035

Примечание: БА — бронхиальная астма, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, RR — относительный риск.

Таблица 2

Балльная оценка признаков расширенной КИШ

Признак	Балл
Подтвержденный диагноз ИБС	1
Нестабильность течения ИБС в течение последних 3 мес.	1
Инсульт в анамнезе	2
Сопутствующие заболевания (ХОБЛ/БА или ХПН)	1
ХСН III или IV ФК	3
Жалобы на одышку	1
Прием диуретиков до госпитализации	1
ЧСС >90 уд./мин по ЭКГ	1
Атеросклеротический аортальный стеноз по ЭхоКГ	2
ФВ ЛЖ 40-60% по ЭхоКГ	1
Диастолическая дисфункция по ЭхоКГ	1
Максимально возможное число набранных баллов	15

Примечание: БА — бронхиальная астма, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

(жалобы на одышку, прием диуретиков при поступлении, нестабильность течения ИБС в последние 3 мес. до госпитализации, атеросклеротический аортальный стеноз), а 6 факторов приобрели статистическую значимость (перенесенный ранее инсульт/ТИА, наличие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и почечной недостаточности (ХПН), хронической сердечной недостаточности (ХСН) III-IV функционального класса (ФК), ФВ ЛЖ 40-60% и его диастолическая дисфункция по данным ЭхоКГ, частота сердечных сокращений (ЧСС) >90 уд./мин на электрокардиограмме (ЭКГ) покоя во время первичной госпитализации) (таблица 1).

Таблица 3

Ежегодная частота достижения конечных точек (%) в зависимости от категории риска по расширенной КИШ на 2 этапе наблюдения

Категория риска	Вся когорта		Подтвержденная ИБС	
	Смерть от всех причин	ПКТ	Смерть от всех причин	ПКТ
Низкий	1,6±0,2	3,1±0,4	1,6±0,3	3,6±0,5
Умеренный	3,9±0,6*	9,2±1,2*	4,0±0,6*	9,2±1,2*
Высокий	10,0±2,4*	23,8±5,3*	9,0±2,3*	22,0±5,2*

Примечание: * — $p=0,0001$; ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПКТ — первичная комбинированная конечная точка.

Для отобранных в новую модель риска признаков было проведено ранжирование по баллам на основании сравнения веса каждого и группировка баллов по вероятности достижения ПКТ. Каждому признаку на основании значения β коэффициента присваивались баллы (таблица 2).

Определение риска фатальных и нефатальных ССО делается на основании суммы набранных баллов по всем признакам. Так, при сумме баллов шкалы ≤ 3 риск расценивается как низкий, 4-5 баллов — как средний (увеличение риска в 3 раза), ≥ 6 баллов — как высокий (увеличение риска в 9 раз) (Толпыгина С. Н., Марцевич С. Ю., Деев А. Д. Способ определения долгосрочного риска смерти и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической ишемической болезнью Патент RU 2649964C1, Бюл. № 10 от 05.04.2018).

Дальнейший анализ показал, что прогностическая ценность расширенной КИШ значимо не отличается при стратификации пациентов всей когорты больных и отдельно пациентов с верифицированной ИБС, что подтверждается уровнем

Таблица 4

Сравнение риска развития ПКТ у лиц с ИБС в категориях умеренного и высокого риска двух вариантов шкалы на 1 и 2 этапах наблюдения

Вид шкалы	Группа риска	ОР 95% ДИ	p
1 этап наблюдения			
КИШ (простая)	умеренный риск	1,343 (0,623-2,895)	p=0,4525
	высокий риск	4,457 (2,041-9,734)	p<0,001
	критерий Вальда	39,507	p<0,0001
Расширенная КИШ	умеренный риск	2,669 (1,591-4,480)	p<0,001
	высокий риск	6,619 (3,260-13,443)	p<0,0001
	критерий Вальда	41,249	p<0,0001
2 этап наблюдения			
КИШ (простая)	умеренный риск	1,461 (0,831-2,569)	p=0,1874
	высокий риск	4,242 (2,336-7,704)	p<0,0001
	критерий Вальда	52,437	p<0,0001
Расширенная КИШ	умеренный риск	2,602 (1,741-3,891)	p<0,0001
	высокий риск	7,661 (4,318-13,593)	p<0,0001
	критерий Вальда	76,004	p<0,0001

Примечание: ДИ — доверительный интервал, КИШ — клинично-инструментальная шкала, RR — относительный риск.

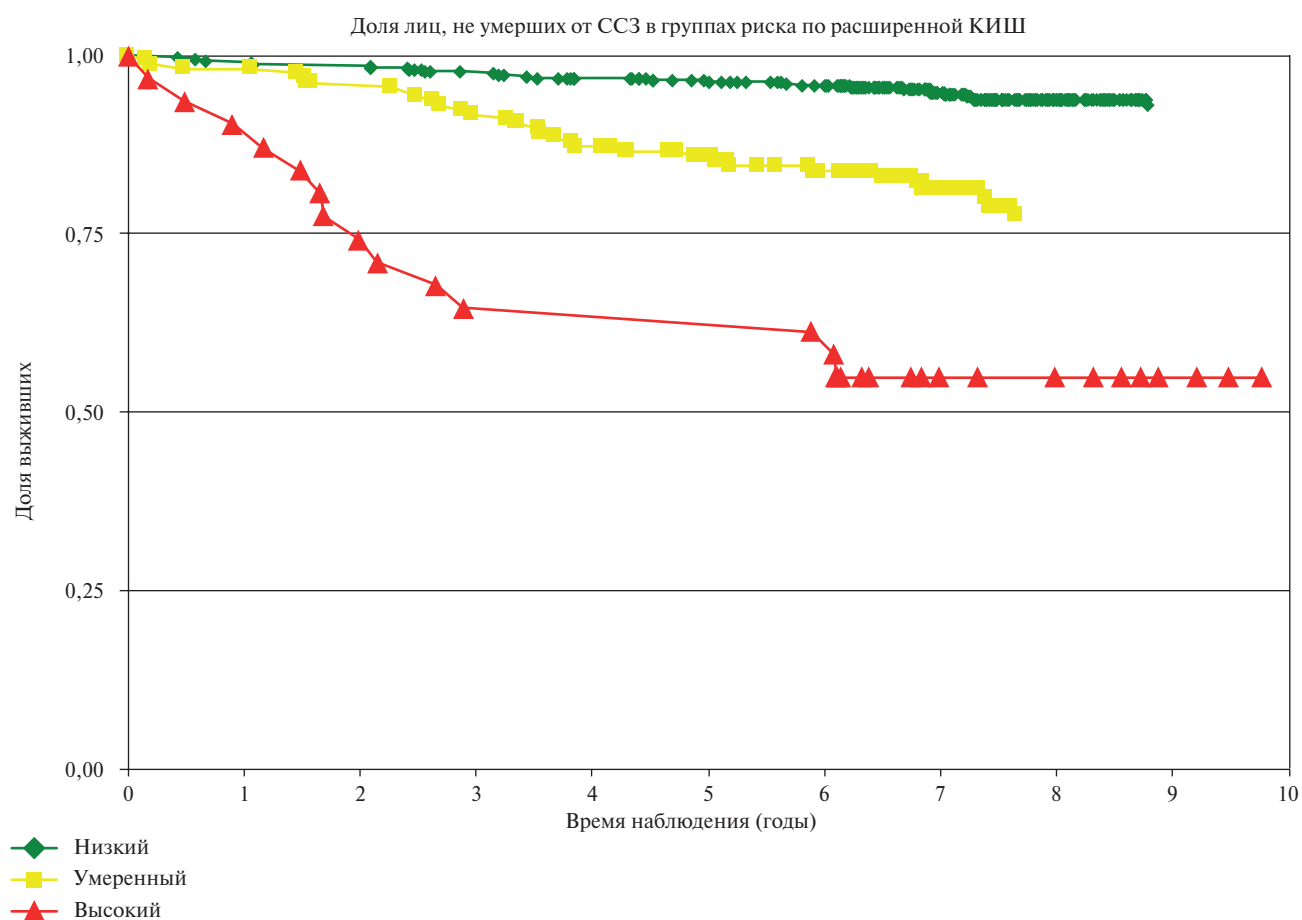


Рис. 1 Кривые Каплана-Мейера для развития сердечно-сосудистой смерти в зависимости от категории риска расширенной КИШ при долгосрочном наблюдении.

ежегодной частоты развития ПКТ и смерти от всех причин в трех группах риска (таблица 3).

При сравнении прогностической способности расширенной шкалы с более ранним вариан-

том КИШ установлено, что новая шкала позволяет более четко разграничивать все три группы риска ССО (низкий, умеренный и высокий) при 4-летнем и при 7-летнем наблюдении (таблица 4).

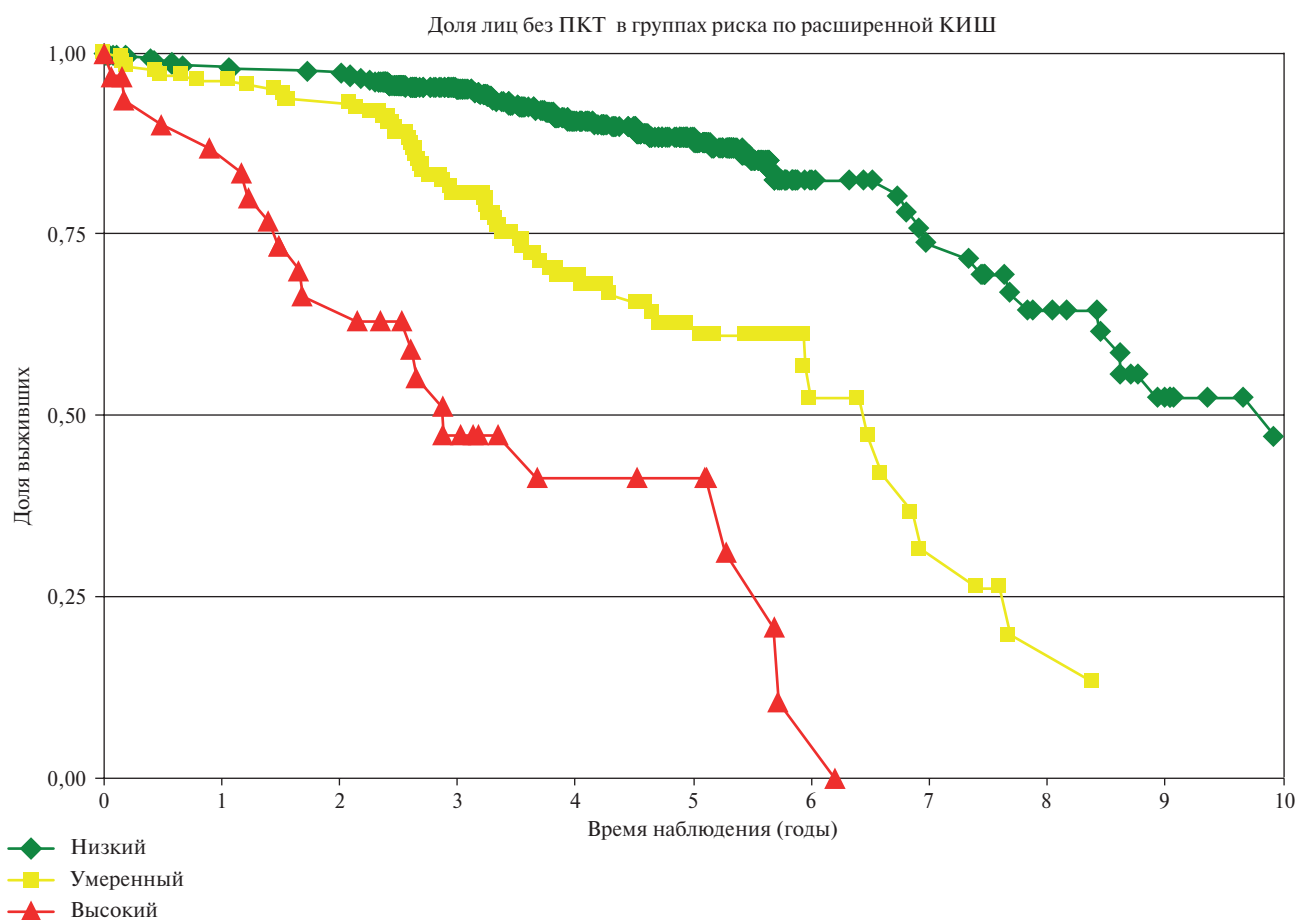


Рис. 2 Кривые Каплана-Мейера для развития ПКТ в зависимости от категории риска расширенной КИШ при долгосрочном наблюдении.

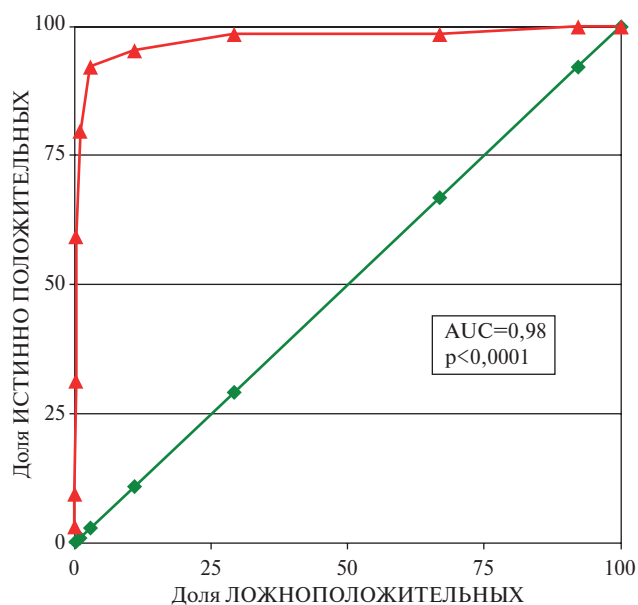


Рис. 3 ROC-кривая для расширенной КИШ в отношении стратификации риска развития ПКТ при долгосрочном наблюдении.

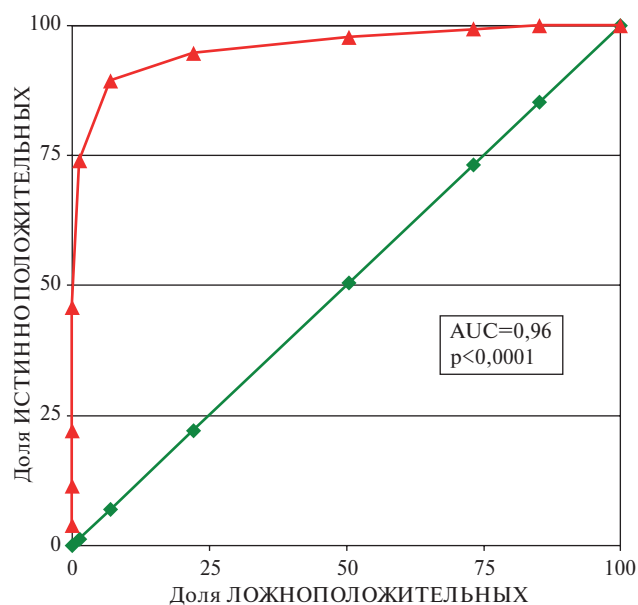


Рис. 4 ROC-кривая расширенной КИШ в стратификации риска развития ПКТ при долгосрочном наблюдении после процедуры скользящего контроля валидности (Bootstrap).

Приведенные ниже Кривые Каплана-Мейера (рисунки 1, 2) демонстрируют, что за счет включения в КИШ признаков со скрытым на 1-м этапе наблюдения прогностическим потенциалом, про-

явившимся при увеличении длительности наблюдения, удалось значительно повысить способность расширенной КИШ к прогнозированию риска развития фатальных и нефатальных ССО как при

среднесрочном, так и при долгосрочном наблюдении.

Проверка чувствительности и специфичности предложенной шкалы (рисунок 3) с помощью построения ROC-кривых показала хороший результат. Чувствительность составила 92%, специфичность 97% для ПКТ, а площадь под кривой — 0,98, что свидетельствует о высокой точности прогнозирования.

Проведенная внутренняя валидация расширенной КИШ методом скользящего контроля показала (рисунок 4), что предсказательное качество шкалы после данной процедуры хотя и оказалось ожидаемо ниже, чем первичной — AUC (Area Under Curve) 0,96 vs 0,98, но осталось высоким для целей оценки прогнозируемых исходов.

Обсуждение

Учитывая недостатки простой КИШ, разработанной нами ранее на основании данных 4-летнего наблюдения в регистре ПРОГНОЗ ИБС [15], связанные с невозможностью четко разграничивать пациентов низкого и умеренного риска, при анализе данных долгосрочного наблюдения (7 лет), с введением ряда уточненных характеристик, была разработана расширенная КИШ (см. выше патент), которая позволяет лучше стратифицировать риск развития ССО, как во всей когорте, так и у больных с подтвержденным диагнозом ИБС при различной длительности наблюдения (4–7 лет). В результате стали высоко достоверными различия в относительном риске и частоте развития ПКТ при сравнении групп низкого, умеренного и высокого риска, в отличие от старой КИШ, которая оказалась неспособна достоверно дифференцировать группы низкого и умеренного риска даже при длительном (7-летнем) наблюдении.

Высокая разрешающая способность расширенной КИШ в стратификации пациентов на группы риска ССО может объясняться включением в нее ряда параметров, определяющих тяжесть заболевания и высокий риск развития осложнений у больного ИБС. К ним относятся: наличие ХСН, ее тяжесть и степень компенсации [8, 9, 18], наличие тахикардии в покое на ЭКГ [19–21] и суммарная соматическая отягощенность (инсульт в анамнезе, наличие ХОБЛ/бронхиальной астмы и ХПН), отрицательное влияние которых на прогноз подтверждено в многочисленных проспективных исследованиях и регистрах и большинство из которых входят в состав прогностических индексов и шкал [12, 13, 16].

Выявленный в настоящем исследовании высокий прогностический потенциал атеросклеротического аортального стеноза, как проявления мультифокального атеросклероза и нарушения кальциевого обмена, хорошо известен у пожилых лиц [22], но

не при ИБС, и он не учитывается ни в одной из моделей риска, за исключением простой КИШ, разработанной ранее [15].

Далее приводится сравнение разработанной нами расширенной КИШ с моделями, предлагаемыми другими авторами.

Так, в модель Clayton TC [8], созданную для стратификации пациентов с ИБС по риску смерти, нефатального ИМ и инсульта в течение 5 лет, включены три фактора, вошедшие в КИШ (ФВ ЛЖ, ХПН и инсульт в анамнезе). Ограничения возможности применения модели Clayton TC описаны во введении [8].

Также 3 признака из вошедших в расширенную шкалу КИШ (наличие сопутствующих заболеваний, нестабильность течения ИБС, снижение ФВ ЛЖ по ЭхоКГ) входят в шкалу Daly SA, прогнозирующую риск смерти и нефатального ИМ в течение 1 года после диагностирования стенокардии. Эта шкала была разработана на основе данных исследования Euro Heart Survey [9] и имеет сходные ограничения со шкалой Clayton TC [8].

Столько же признаков (ФВ ЛЖ, симптомы ХСН, прием диуретиков) входят и в разработанный Hammermeister способ расчета у пациентов со стабильной ИБС, получающих медикаментозное или хирургическое лечение, 3-летнего риска развития сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний [18]. Две различные табличные модели прогнозирования риска смерти в течение 3 лет созданы для пациентов, получающих консервативное и хирургическое лечение ИБС, причем в обе входит ХСН, что подтверждает ее важное прогностическое значение. Необходимость данных КАГ и несопоставимость групп консервативного и хирургического лечения по тяжести ИБС лимитируют использование данных моделей.

ИБС-специфичный индекс коморбидности Sadchev M, [13], созданный для проверки валидности индекса коморбидности Charlston ME [23] для больных стабильной ИБС, который не включает в себя перенесенный ИМ и ХСН, считающиеся осложнением основного заболевания, стратифицирует риск смерти в течение 13 лет у больных ИБС, подтвержденной КАГ. Такие заболевания, как острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, ХОБЛ, ХПН, порок сердца, вошли в расширенную КИШ. У ИБС-специфичного индекса коморбидности есть ограничения, связанные с верификацией диагнозов сопутствующих заболеваний.

Созданная расширенная КИШ имеет ряд преимуществ по сравнению с двумя Российскими моделями [10, 11], поскольку не требует проведения сложных инструментальных исследований, кроме рутинных ЭКГ и ЭхоКГ. В модель Лупанова В. П.

[10] у больных ИБС для расчета сердечно-сосудистого риска при 5-летнем наблюдении помимо клинических признаков входят данные ПДФН. В реальной клинической практике данная математическая модель не используется из-за сложной формулы расчета и невозможности экстраполяции полученных данных на больных ИБС, не соответствующих критериям отбора (мужчины <65 лет) и изменения тактики лечения ИБС в последние десятилетия.

Схожая ситуация складывается при сравнении КИШ с калькулятором риска у больных ИБС Татарченко И.П. и др. [11], который включает ЭКГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ, велоэргометрию, вариабельность ритма сердца, сигнал-усредненную ЭКГ. Помимо этого, калькулятор Татарченко И.П. разрабатывался на ограниченной когорте больных ИБС, включенных в рандомизированное клиническое исследование, и требует приобретения авторской компьютерной программы.

При сопоставлении клинической шкалы Комарова А.Л. [12] и предлагаемой КИШ, созданных на госпитальных когортах пациентов со стабильной ИБС, следует учитывать, что шкала Комарова А.Л. разрабатывалась специально для изучения прогностической значимости лабораторных показателей, ассоциируемых с тромбозами, и влияния на прогноз выполнения планового ЧКВ; данная когорта не включала пациентов с тяжелой стенокардией и ХСН, тяжелыми сопутствующими заболеваниями, нуждающихся в постоянном приеме противовоспалительных препаратов и антикоагулянтов. Кроме того, все больные этой когорты получали оптимальную лекарственную терапию все 5 лет наблюдения. В шкале Комарова присутствуют 2 признака из используемых нами (инсульт/ТИА в анамнезе, нарушение функции почек) но она позволяет хорошо разграничить только группы пациентов высокого и низкого риска [12].

Алгоритмы, разработанные в результате анализа данных 2-летнего наблюдения в регистре REACH [14] для прогнозирования развития рецидива ССЗ, учитывают наличие традиционных факторов риска (курение, сахарный диабет), низкой массы тела, общее бремя болезней, прием аспирина и статинов [14]. Расширенная КИШ включает 2 признака из шкалы регистра REACH (наличие ХСН и коморбидные заболевания), хотя различный состав когорт — госпитальный (регистр ПРОГНОЗ ИБС) и амбулаторный (REACH), а также их численность и длительность наблюдения сильно различались (7 лет и 2 года), что могло повлиять на прогностическую значимость отдельных компонентов шкал. Кроме того, конечные точки регистра REACH не включали нефатальные ИМ и инсульты/ТИА, прогноз был ограничен 2-мя годами, а калькуляторы недоступны для бесплатного использования.

Особого внимания заслуживают опубликованные Eleni Rapsomaniki [16, 24] в 2014г две прогностические модели CALIBER, служащие для расчета риска смерти от всех причин (первая) или коронарной смерти и нефатального ИМ (вторая) у пациентов со стабильной ИБС, которые были разработаны на основании анализа медицинской электронной базы Великобритании. Данные модели включают >20 признаков, часть из которых входит в КИШ (нестабильность течения ИБС, наличие ХСН, перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, фибрилляции предсердий, ХОБЛ, ХПН и ЧСС). Разработчики данных моделей предлагают использовать их для выбора кандидатов на коронарную реваскуляризацию [24]. В свободном доступе на сайте www.caliberresearch.org/model есть онлайн-калькуляторы для расчета индивидуального риска 5-летней смерти и риска развития нефатального ИМ + коронарной смерти, однако их широкое использование в России затруднено отсутствием в свободном доступе формулы расчета риска, тогда как для КИШ достаточно наличия ее бумажной версии. Хотя для калькулятора CALIBER была проведена внутренняя и внешняя валидация на базе данных исследования ACRE (Appropriateness of Coronary Revascularisation), как для любой новой прогностической модели, требуется дальнейшая независимая оценка в разных условиях и рекалибровка для разных популяций и периодов времени [16, 25].

В доступной литературе не обнаружено прогностических индексов и шкал, с помощью которых можно было бы стратифицировать риск у больных стабильной ИБС в различные промежутки времени. Отсутствие универсальных шкал может быть объяснено изменением с течением времени прогностической значимости входящих в них компонентов. Опубликованные в 2015г результаты рандомизированного клинического исследования EPICOR (long-term follow up of antithrombotic management patterns in acute CORonary syndrome patients study) [25], изучавшего влияние на прогноз антитромбоцитарной терапии у пациентов с острым ИМ с подъемом (n=4943) и без подъема сегмента ST (n=5625), могут служить косвенным подтверждением этому, поскольку прогностическая значимость ряда компонентов шкалы, созданной по результатам 1-го года наблюдения, изменилась при 2-летнем наблюдении. В итоге, шкалы, прогнозирующие риск смерти в течение одного и двух лет после выписки из стационара, различаются как по компонентам, так и по их прогностической значимости [25].

Включение в созданную КИШ дополнительных признаков с латентным прогностическим потенциалом при 4-летнем наблюдении, который проявился при увеличении длительности

наблюдения до 7 лет, позволило повысить точность стратификации больных стабильной ИБС на группы низкого, умеренного и высокого риска ССО при среднесрочном и долгосрочном наблюдении до 98-99%. Это делает шкалу универсальным инструментом стратификации риска ССО при различной длительности наблюдения (от 4 до 7 лет) и является уникальной особенностью, отличающей ее от других известных шкал и прогностических индексов. Помимо этого, к преимуществам разработанной расширенной КИШ относится простота использования, доступность необходимых данных для врача общей практики (опрос, осмотр больного, данные ЭКГ и ЭхоКГ). Шкала может использоваться у широкого круга пациентов для выбора оптимальной тактики обследования и лечения с приоритетным направлением на реваскуляризацию пациентов с высоким риском.

Литература/References

1. Demographic results of the first half of 2018 in Russia. Part II. Demoskop Weekly 2018;781-2. (In Russ.) Демографические итоги I полугодия 2018 года в России. Часть II. Демоскоп Weekly 2018;781-2. <http://www.demoscope.ru/weekly/2018/0781/barom03.php>.
2. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, 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/ehd296.
3. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report from the American Heart Association. Circulation. 2019;139(10):e56-528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659.
4. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J. 2012;33(13):1635-701. doi:10.1093/eurheartj/ehs092.
5. Shaw LJ, Peterson ED, Shaw LK, et al. Use of a prognostic treadmill score in identifying diagnostic coronary disease subgroups. Circulation. 1998;98(16):1622-30. doi:10.1161/01.cir.98.16.1622.
6. Malysheva AM, Martsevich SYu. Approaches to an assessment of risk of cardiovascular complications at patients with stable coronary heart disease. Preventive Medicine. 2011;6:17-25. (In Russ.) Малышева А. М., Марцевич С. Ю. Подходы к оценке риска сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ишемической болезнью сердца. Профилактическая медицина. 2011;6:17-25.
7. Fearon WF, Gauri AJ, 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.
8. 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 randomized trial cohort of patients. BMJ. 2005;(331)7521:869. doi:10.1136/bmj.38603.656076.63.
9. 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.
10. Lupanov VP, Chotgaev HH, Evstifeyeva SE, et al. The clinical course of disease and prognosis in patients with coronary heart disease and stable angina due to stenotic coronary atherosclerosis (data from the 20-year follow-up). Therapeutic Archive. 2002;9(74):13-20. (In Russ.) Лупанов В. П., Чотчаев Х. Х., Евстифеева С. Е. и др. Клиническое течение заболевания и прогноз у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией, обусловленной стенозирующим коронарным атеросклерозом (данные 20-летнего наблюдения). Терапевтический архив. 2002;9(74):13-20.
11. Pozdnyakov 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.
12. 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.
13. 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;4(43):576-82. doi:10.1016/j.jacc.2003.10.031.
14. Wilson PWF, D'Agostino RSr, 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.
15. Tolpygina SN, Martsevich SY, Gofman EA, et al. Novel Scale for Long-Term Prognostication of Risk of Death and Nonfatal

Следует признать, что созданная расширенная КИШ не лишена недостатков, связанных с особенностью изученной когорты больных госпитального регистра, которым в 100% случаев была выполнена КАГ и в 40% — ЧКВ, а также невозможностью проведения внешней валидации, что отчасти компенсируется хорошим результатом внутренней валидации.

Заключение

Расширенная КИШ позволяет прогнозировать риск развития фатальных и нефатальных ССО у пациентов с предполагаемой и подтвержденной ИБС и пригодна для широкого использования за счет своей информативности, простоты и доступности.

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

- 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. и др. 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.
16. Rapsomaniki E, Shah A, Perel P, et al. Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102 023 patients. *Eur Heart J*. 2014;35(13):844-52. doi:10.1093/eurheartj/ehf533.
17. Tolpygina SN, Martsevich SYu, Gofman EA, et al. Developing a register of outcomes of chronic coronary heart disease: CHD PROGNOSIS Study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(1):32-9. (In Russ.) Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Гофман Е.А. и др. Опыт создания регистра для оценки исходов хронически протекающей ишемической болезни сердца: исследование "ПРОГНОЗ ИБС" Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(1):32-9. doi:10.15829/1728-8800-2013-1-32-39.
18. Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation*. 1979;59(3):421-30. doi:10.1161/01.cir.59.3.421.
19. Svistunov AA, Golovacheva TV, Skvortsov KYu, et al. Heart Rate as A Risk Factor for Development of Cardiovascular Diseases. A Review. *Arterial Hypertension*. 2008;14(4):324-31. (In Russ.) Свистунов А.А., Головачева Т.В., Скворцов К.Ю. и др. Частота сердечных сокращений как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Артериальная гипертензия. 2008;14(4):324-31. doi:10.18705/1607-419X-2008-14-4-324-331.
20. Ferrari R. A step further with ivabradine: SIGNIFY (Study assessInG the morbidity-mortality beNefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronarY artery disease) *Eur Heart J*. 2009;11:19-27. doi:10.1093/eurheartj/sup014.
21. Wood DA. EUROASPIRE I and II Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet*. 2001;(357)9261:995-1001. doi:10.1016/s0140-6736(00)04235-5.
22. Karpova NYu, Rashid MA, Kazakova TV, et al. Calcific aortic stenosis: known facts and promising studies. *Klinitsist (The Clinician)*. 2020;14(1-2):34-41. (In Russ.) Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Чипигина Н.С. и др. Кальцинированный аортальный стеноз: известные факты и перспективные исследования. *Клиницист*. 2020;14(1-2):34-41. doi:10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-34-41.
23. 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.
24. Tolpygina SN, Martsevich SYu. Cardiovascular risk stratification in stable coronary artery disease based on prognostic scores and models. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2528. (In Russ.) 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.
25. 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.