

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОСТГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН, НАБЛЮДАВШИХСЯ ПО ПОВОДУ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Сайгитов Р.Т.¹, Глезер М.Г.², Семенцов Д.П.², Соколова И.Н.², Малыгина Н.А.¹

Российский научно-исследовательский институт геронтологии¹; НИЦ ММА им. И.М. Сеченова², городская клиническая больница № 59, Москва

Резюме

Представлены модели для раздельной оценки постгоспитального риска смерти у мужчин и женщин, госпитализируемых с острым коронарным синдромом (предполагаемый инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия). Модели основаны на использовании показателей, регистрируемых при поступлении пациента в стационар и определении, с их помощью, вероятности развития летального события в течение одного года после выписки. Величина вероятности, в свою очередь, позволяет не только формировать группы риска от минимального (летальность <1%) до очень высокого (летальность >30%), но и определять предполагаемые сроки развития летального события. Воспроизводимость результатов при использовании прогностической модели подтверждена на новых случаях острого коронарного синдрома.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, прогнозирование постгоспитальной летальности, модели раздельной оценки риска для мужчин и женщин, формирование групп риска.

Развитие острого коронарного синдрома (ОКС) сопровождается высокой частотой случаев госпитальной смерти и нефатальных кардиоваскулярных осложнений. Наряду с этим, в течение постгоспитального периода наблюдения частота указанных событий остается также достаточно высокой. Использование в этой связи математических моделей для прогнозирования неблагоприятного развития ишемической болезни сердца (ИБС) как в период обострения, так и после выписки больного из стационара, представляется важной составляющей оптимизации лечебных мероприятий. Использование такого подхода позволит применять более агрессивную лечебную тактику в отношении больных высокого риска, а также избирательно подходить к интенсивности реабилитационных мероприятий, проводимых на постгоспитальном этапе наблюдения.

Для прогнозирования постгоспитальных исходов предложен ряд моделей, в большинстве своем, основанных на результатах клинических исследований [1-4]. Как следствие, их применение ограничено только определенными категориями больных с острой ишемией миокарда, что существенно ограничивает их широкое применение. Исключением стала предложенная Eagle et al. прогностическая модель, основанная на данных регистра ОКС — GRACE [5]. Указанная модель, по мнению авторов, отличается эффективностью и воспроизводимостью результатов прогноза на последующие 6 месяцев после выписки больного из стационара. Вместе с тем, клиническое использование данной модели весьма затруднительно,

т.к. представленные данные не позволяют формировать группы риска, а также связать рассчитываемую вероятность с предполагаемыми сроками развития летального события. Кроме того, данная модель построена без учета особенностей течения ОКС у мужчин и женщин, что может служить источником недостаточной точности определяемого прогноза. Изучение, в этой связи, факторов риска раздельно у мужчин и женщин, не только способно повысить эффективность прогнозирования, но и позволит выявить признаки, роль которых в значительной степени связана с полом больного.

Целью настоящего исследования явилось определение факторов риска у мужчин и женщин, госпитализированных с признаками острого коронарного синдрома, для их последующего применения в прогнозировании летальных исходов в течение одного года постгоспитального наблюдения.

Материал и методы

В рамках данного исследования анализировались постгоспитальные исходы больных (n=567), включенных в сплошное исследование случаев ОКС, зарегистрированных в отделении кардиореанимации ГКБ №59 в период с 1.05.2003 г. по 31.04.2004 г. (всего 1667 больных) [6]. Постгоспитальные исходы регистрировали путем телефонного опроса больных или их близких родственников с анализом случаев неблагоприятного развития ОКС (смерть от всех причин, кардиоваскулярная смерть, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт, нестабильная стенокардия).

Факторы риска летального развития ИБС на постгоспитальном этапе наблюдения выявлялись из широкого спектра показателей, зарегистрированных при поступлении в стационар. В частности, учитывались возраст и пол больных, характеристики текущего клинического события (сроки и причина госпитализации, класс Killip и др.). Кроме того, фиксировались данные анамнеза (случаи артериальной гипертензии, стенокардии, аритмии, хронической сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и инсульта, несердечных заболеваний, наличие привычки курения), клеточный (лейкоциты, эритроциты, тромбоциты) и биохимический (уровень мочевины, креатинина, глюкозы, калия, натрия, билирубина, фибриногена, холестерина, КФК/КФК-МВ, АСТ, АЛТ, ЛДГ) состав периферической крови, а также уровень гематокрита, гемоглобина и АЧТВ. В качестве ЭКГ признаков острой ишемии миокарда учитывались изменения конечной части желудочкового комплекса (подъем сегмента ST $\geq 0,5$ мм, депрессия ST ≥ 1 мм, инверсия зубца T ≥ 1 мм, патологический зубец Q), зарегистрированные в двух и более отведениях в момент поступления в стационар. Из указанных выше характеристик периферической крови и данных ЭКГ в данной публикации представлены только те, что были связаны с прогнозом заболевания.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью пакета SPSS 11.0. Сравнение переменных с интервальной шкалой измерения, представленных в виде медианы (25;75 процентиль), осуществлялось по методу Манна-Уитни для независимых выборок. Для оценки различий дискретных величин использован критерий χ^2 для произвольной таблицы сопряженности (df=2 и более при сравнении трех и более групп одновременно) с введением поправки на непрерывность по Йетсу при анализе частотной таблицы 2x2. Влияние переменной, разбитой на квантили, оценивалось Кокс-регрессионным анализом с анализом вероятности события в виде кривых кумулятивного риска и определением отношения шансов (ОШ) и соответствующего 95% доверительного интервала (95% ДИ). Шансы развития летального события рассчитывались относительно квантиля с наименьшей частотой летального события. Для многофакторного анализа использовались переменные, характеризовавшиеся линейным увеличением риска, а сам анализ проводился методом пошаговой элиминации с остановкой при уровне значимости включенных переменных $p < 0,10$. Дискриминантная способность многофакторной модели оценивалась с использованием программной опции ROC Curve (площадь под кривой), результаты которой (возможный диапазон значений от 0 до 1; порог эффективности 0,5) указывают на качество классификации. Вклад независимой переменной в прогнозирующую спо-

собность многофакторной модели оценивался с помощью величины объясненной дисперсии (ОД), значение которой соответствовало отношению: (величина потери χ^2 при удалении переменной из модели)/(суммарный χ^2).

Для математического моделирования госпитальных исходов ОКС группа исследованных больных была разбита на «исходную» выборку (поступившие с 01.05.2003 по 31.12.03, n=461) и «тестовую» выборку (госпитализировались в течение января 2004 года, n=106). Данные первой использовались для выявления независимых предикторов летального события и построения с их помощью прогностической модели. Данные «тестовой» выборки были использованы для оценки эффективности и воспроизводимости результатов прогнозирования.

Результаты исследования

Медиана длительности постгоспитального наблюдения составила 443 (422;466) дня. В течение указанного периода было зарегистрировано 38 летальных событий в группе мужчин и 41 — в группе женщин, из них 32 и 37 случаев в течение первого года наблюдения (летальность 11,0% и 13,4%, $p > 0,05$), медиана наступления события — 219 (117;288) день. В целом, умершие были старше, госпитализировались с относительно высоким ЧСС, около двух третей таких пациентов поступали в течение 12 часов с момента развития клинического события (в группе мужчин $p = 0,058$) (табл. 1). Кроме того, у каждой второй умершей женщины при поступлении регистрировались признаки острой сердечной недостаточности (СН) ≥ 2 класса по Killip, тогда как в группе женщин с благоприятным постгоспитальным исходом — только в каждом десятом случае ($p < 0,001$). Случаи артериальной гипертензии, стенокардии, аритмии в анамнезе в группах сравнения отмечались с сопоставимой частотой, тогда как хроническая СН в группе умерших регистрировалась в два раза чаще — у каждого четвертого мужчины и каждой третьей женщины. В анамнезе пациентов с летальным событием независимо от пола преобладали и случаи инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта, тогда как сахарный диабет (СД) ассоциировал с неблагоприятным прогнозом заболевания только в группе женщин. Напротив, курение являлось предиктором летального события только у мужчин ($p = 0,04$). Кроме того, среди умерших мужчин преобладали пациенты с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ), а среди умерших женщин — с хроническими заболеваниями почек (ХЗП). Тенденция к увеличению частоты случаев ХЗП отмечалась и среди умерших мужчин ($p = 0,079$). В группе женщин с благоприятным течением ИБС после обострения ИМ как причина госпитализации регистрировался реже ($p = 0,057$).

Таблица 1

Общая характеристика больных

Показатель	Мужчины		Женщины	
	Благоприятный исход	Умершие	Благоприятный исход	Умершие
Всего, абс (%)	253	38 (13,1)	235	41 (14,9)
При поступлении				
Возраст, годы	63 (54;71)	69 (60;78)*	71 (64;76)	76 (72;80)*
САД, мм рт. ст.	140 (120;160)	140 (129;150)	150 (133;170)	150 (130;168)
ЧСС, уд/мин	76 (66;90)	88 (70;90)*	75 (66;92)	86 (70;105)*
Killip ≥ 2 класса, %	13,0	21,1	11,5	51,2*
Раннее поступление ¹ , %	46,6	63,2	47,2	68,3*
В анамнезе:				
гипертония, %	82,6	76,3	93,6	97,6
ИБС, %	75,1	81,6	88,1	90,2
аритмия, %	19,4	15,8	22,1	31,7
хроническая СН, %	10,7	26,3*	14,9	34,1*
диабет, %	9,1	10,5	22,1	48,8*
инфаркт миокарда, %	44,3	73,7*	43,8	70,7*
инсульт, %	6,7	21,1*	9,8	24,4*
курение (n=370), %	41,6	66,7*	8,4	12,5
хр. заболевания легких, %	24,5	44,7*	17,0	24,4
хр. заболевания почек, %	21,3	34,2	39,6	68,3*
Диагноз при выписке:				
ИМ	44,3	47,4	37,9	53,7
НС	45,5	34,2	55,3	41,5
Другой ²	10,3	18,4	6,8	4,9

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с показателем у больных с благополучным исходом ОКС; ¹ в первые 12 ч с момента развития клинического события, приведшего к госпитализации; ² неподтвержденный ОКС («другой» сердечный/несердечный диагноз).

На прогноз заболевания влияли показатели, приведенные в табл. 2. Так, наименьший риск летального события был отмечен среди мужчин с ЧСС менее 65 (68 — у женщин) уд/мин на момент поступления. Соответственно, значимое увеличение шансов развития летального события наблюдалось в верхнем квартиле значений (≥ 95 уд/мин) у мужчин и в верхних двух квартилях (≥ 78 уд/мин) у женщин. Среди биохимических показателей обращает на себя внимание U-образное увеличение шансов летального события у пациентов с первым, третьим и четвертым квартилем значений уровня мочевины относительно вероятности события у мужчин с величиной данного показателя в диапазоне 4,8-6,2 (5,0-6,4 — у женщин) ммоль/л. Риск летального события увеличивался и при повышении уровня креатинина ≥ 113 (≥ 111 — у женщин) мкмоль/л, а также гипергликемии ($\geq 7,1$ ммоль/л), но только у женщин. Аналогично, количество лейкоцитов в единице объема крови не было связано с постгоспитальным прогнозом у мужчин и, напротив, было связано с высоким риском летального события у женщин при значении показателя ≥ 8 тыс. клеток в мм³. Прямо противоположная ситуация наблюдалась при изучении роли таких показателей как уровень эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, нижние квартили значений которых ассоциировали с высоким риском у мужчин и практически не влияли на прогноз у женщин. Увеличение шансов летального

события наблюдалось и при относительно высоком уровне калия плазмы крови ($\geq 4,42$ ммоль/л у мужчин и $\geq 4,64$ ммоль/л у женщин).

Прогностическое значение ИМ в анамнезе не ограничивалось только фактом события, но и ассоциировалось с количеством таких случаев (рис. 1). В частности, среди больных, выписанных из стационара с диагнозом нестабильная стенокардии (НС), а также с неподтвержденным ОКС («другой» сердечный/несердечный диагноз) риск смерти увеличивался пропорционально количеству ИМ в анамнезе, составляя 2,0 (0,9;4,8), 3,4 (1,3;9,1), 4,9 (1,6;14,6) и 12,9 (4,6;36,4) при наличии одного, двух, трех или четырех случаев, соответственно. Среди больных с пятью и более ИМ в анамнезе (n=3) в ходе постгоспитального наблюдения случаев смерти отмечено не было. В группе больных, выписанных из стационара с ИМ, максимальное увеличение риска приходилось на случаи с одним и двумя ИМ в анамнезе (ОШ 4,2 (2,1;8,5) и 4,2 (1,7;10,4), соответственно). При наличии трех ИМ в анамнезе (n=6) величина риска составила 2,3 (0,3;17,5). Среди больных с четырьмя и более ИМ в анамнезе (n=7) летальные события не регистрировались.

Среди изменений на ЭКГ, зафиксированных при поступлении, в отдаленном прогнозе ОКС наиболее значимо было определение как изолированной депрессии сегмента ST, так и ее сочетания с элевацией

Таблица 2

Факторы риска летального развития ОКС в ходе постгоспитального наблюдения

Показатель, квартили муж (жен)	Мужчины ОШ (95% ДИ)*	Женщины ОШ (95% ДИ)
ЧСС, уд/мин <65 (68) 65-75 (68-77) 76-91 (78-95) ≥95 (96)	1 2,9 (0,8;10,4) 2,6 (0,7;9,6) 4,5 (1,3;15,6)	1 2,4 (0,8;7,4) 3,0 (1,0;9,2) 4,1 (1,4;12,5)
Мочевина, ммоль/л <4,8 (5,0) 4,8-6,2 (5,0-6,4) 6,3-7,9 (6,5-8,3) ≥8,0 (8,4)	2,0 (0,6;6,4) 1 2,6 (0,9;7,4) 3,2 (1,2;8,9)	3,6 (1,0;13,4) 1 4,3 (1,2;14,8) 4,2 (1,2;14,8)
Креатинин, мкмоль/л <86 (84) 86-96 (84-96) 97-112 (97-110) ≥113 (111)	1 1,7 (0,5;6,0) 2,0 (0,6;6,4) 3,5 (1,2;10,2)	2,5 (0,8;7,5) 1 1,4 (0,5;4,5) 3,5 (1,3;9,4)
Глюкоза, ммоль/л <4,1 (4,4) 4,1-4,8 (4,4-5,3) 4,9-5,9 (5,4-7,0) ≥6,0 (7,1)	1 1,1 (0,4;3,2) 1,3 (0,5;3,6) 1,4 (0,5;3,8)	1 1,3 (0,4;4,9) 2,4 (0,8;7,6) 4,5 (1,5;13,5)
Лейкоциты, тыс кл мм ³ <6,7 (6,4) 6,7-8,6 (6,4-7,9) 8,7-10,6 (8,0-10,1) ≥10,7 (10,2)	1,5 (0,6;4,0) 1 1,4 (0,6;3,6) 1,2 (0,5;3,0)	1 2,4 (0,6;9,6) 5,2 (1,5;17,8) 5,5 (1,6;19,3)
Эритроциты, млн кл мм ³ <4,11 (3,91) 4,11-4,47 (3,91-4,25) 4,48-4,84 (4,26-4,62) ≥4,85 (4,63)	4,3 (1,2;15,2) 2,3 (0,6;8,8) 3,7 (1,1;13,1) 1	0,9 (0,4;2,4) 1,2 (0,5;3,0) 1 1,1 (0,5;2,6)
Гемоглобин, г/л <133 (121) 133-142 (121-130) 143-153 (131-141) ≥154 (142)	3,9 (1,3;11,6) 3,7 (1,3;11,5) 1 1,2 (0,3;4,6)	1 1,2 (0,4;3,5) 1,6 (0,6;4,0) 1,7 (0,7;4,2)
Гематокрит, % <38 (35) 38-40 (35-37) 41-44 (38-41) ≥45 (42)	3,8 (1,1;13,1) 3,2 (0,9;11,3) 1,3 (0,3;15,1) 1	2,7 (0,8;9,7) 1 4,2 (1,2;14,3) 1,9 (0,5;7,3)
Калий, ммоль/л <4,08 (3,94) 4,08-4,41 (3,94-4,28) 4,42-4,76 (4,29-4,63) ≥4,77 (4,64)	1 3,1 (0,9;11,4) 4,1 (1,1;14,7) 4,3 (1,2;14,9)	1,6 (0,5;5,0) 2,0 (0,7;5,5) 1 3,2 (1,2;8,2)

Примечание: * отношение шансов (ОШ) рассчитывалось относительно квартиля с наименьшей частотой летальных событий.

данного сегмента, т.е. наличия дискордантных изменений (рис. 2). У мужчин риск летального события при этом увеличивался в 2,8 (1,3;5,9) и 3,2 (1,2;8,5) раза, у женщин — в 3,1 (1,5;6,4) и 4,0 (1,6;10,4), соответственно. Изолированная элевация ST на прогноз летального события практически не влияла (ОШ 1,4 (0,5;4,1) и 2,0 (0,6;7,2), у мужчин и женщин соответственно). Кроме того, риск смерти в значительной степени зависел и от локализации депрессии ST (рис. 3). В частности, наибольшее увеличение риска отме-

чалось при изменении данного сегмента в боковых (I, aVL) и переднебоковых (V4-6) отведениях у мужчин больше, чем у женщин. Менее выраженное увеличение риска отмечалось при депрессии ST в переднеперегородочных (V1-3) отведениях и только у мужчин - ОШ 2,6 (1,2;5,4). Изменение данного сегмента в нижних (II, III, aVF) отведениях на прогноз заболевания практически не влияло (у женщин ОШ составило 1,8 при $p=0,07$). Интересно, что локализация депрессии ST только в одной из указанных групп отведений так-

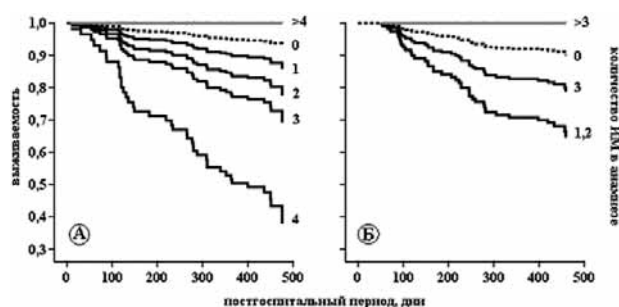


Рис. 1. Количество ИМ в анамнезе в прогнозе постгоспитального развития ОКС (А – больные с НС и неподтвержденным ОКС; Б – больные с ИМ).

же не влияла на прогноз заболевания (ОШ 1,0 (0,4;2,7)), тогда как депрессия в двух и более группах отведений увеличивала риск в 3,4 (2,2;5,5) раза.

Анализ изученных показателей в многофакторной модели показал, что в прогнозе постгоспитальных исходов ОКС у мужчин были значимы такие показатели как пожилой возраст, от 2 до 4 эпизодов ИМ, а также случаи инсульта и ХНЗЛ в анамнезе, тахикардия ≥ 110 уд/мин, депрессия ST, патологический зубец Q в нижних отведениях, уровень гематокрита $< 40\%$, уровень калия $\geq 4,0$ ммоль/л (табл. 3). Для женщин спектр независимых предикторов летального развития ОКС отличался от такового у мужчин (табл. 4). В частности, наряду с возрастом вероятность события определяли такие показатели, как ХЗП в анамнезе, тахикардия ≥ 100 уд/мин, уровень калия $\geq 4,6$ ммоль/л, эритропения, а также сочетание гипергликемии ($\geq 6,0$ ммоль/л) и гиперкреатинемии (≥ 110 мкмоль/л).

Дискриминантная мощность (ROC анализ, площадь под кривой) представленных моделей составила 0,83 и 0,72 соответственно. Используя коэффициенты регрессии в качестве оценочных баллов, для каждого пациента рассчитывался суммарный балл ($\beta \cdot 10$), отражавший вероятность летального события. Дискриминантная мощность при использовании суммарного балла составила 0,92 для мужчин и 0,88 для женщин. Медиана рассчитанных баллов у мужчин составила 45 (33;67) единиц, средний бал 49 ± 26 единиц,

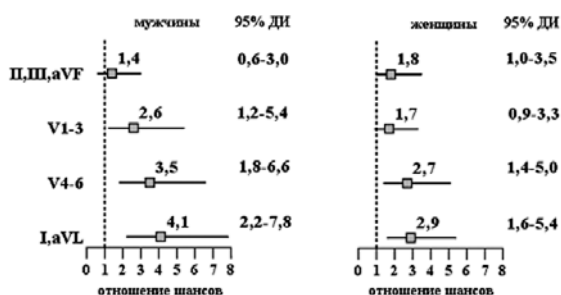


Рис. 3. Локализация депрессии сегмента ST в прогнозе постгоспитального развития ОКС.

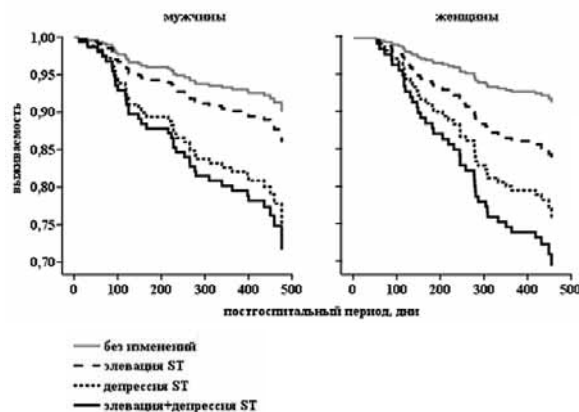


Рис. 2. Изменения сегмента ST в прогнозе постгоспитального развития ОКС.

минимальный балл 0, максимальный – 134. У женщин медиана суммарного балла составила 87 (76;100) единиц, средний бал 87 ± 18 единиц, размах от 45 до 134 единиц.

В соответствии с вероятностью летального события, были выделены 4 группы риска. Первой группе – группе низкого риска (суммарный балл < 42 у мужчин и < 66 у женщин) – соответствовала вероятность летального события $< 1\%$, т.е. на каждую 1000 больных, выписанных с данной группой риска, приходится менее 10 летальных исходов в год. Второй группе умеренно высокого риска (суммарный балл 42–57 у мужчин и 66–83 у женщин) соответствовала вероятность от 1% до 5% или от 1 до 5 летальных событий на каждые 100 пациентов с данной группой риска. Суммарный балл 58–76 единиц у мужчин и 84–99 единиц у женщин соответствовал третьей группе – группе высокого риска (вероятность летального события от 6% до 30% или от 6 до 30 случаев смерти на каждые 100 пациентов в течение года). Максимальный риск смерти в течение первого года постгоспитального наблюдения был отмечен среди мужчин с суммой баллов ≥ 77 единиц и женщин с суммой баллов ≥ 100 единиц (группа очень высокого риска с вероятностью летального события $> 30\%$). Распределение пациентов «исходной» выборки (вероятность рассчитана для 396 больных) по группам риска показало, что около 30% больных с благоприятным постгоспитальным исходом ОКС составили группу низкого риска, тогда как среди умерших пациентов данная группа риска не была зарегистрирована ни разу (табл. 5). Напротив, группа очень высокого риска была зафиксирована у 15,6% больных с благоприятным и 72,3% с летальным исходом ОКС.

Использование указанных моделей на новых случаях ОКС показало, что прогнозируемый уровень летальности в группах риска соответствовал таковому в исходной выборке (табл. 6). Практически не различалось и распределение пациентов по группам риска.

Таблица 3

Многофакторная модель в прогнозе летального события у мужчин

Показатель (мужчины)	b1	балл	ОШ (95%)	ОД, %
В анамнезе				
Возраст, ≥65 лет	0,934	9	2,5 (1,0;6,4)	3,8
ИМ ²	2,078	21	8,0 (3,3;19,1)	20,7
Инсульт	2,295	23	9,9 (2,8;35,0)	9,0
ХНЗЛ	1,202	12	3,3 (1,4;8,1)	6,1
При поступлении				
ЧСС, ≥110 уд/мин	2,013	20	7,5 (2,3;24,7)	7,6
Депрессия ST ³	2,550	26	12,8 (4,6;35,6)	22,5
Зубец Q (II,III,aVF) ⁴	1,140	11	3,1 (1,3;7,6)	5,1
Гематокрит, <40%	1,247	12	3,5 (1,5;8,1)	7,9
Калий, ммоль/л				17,3
<4,00	-	0	1	
4,00-4,79	2,351	24	10,5 (2,0;55,4)	
≥4,80	3,532	35	34,2 (5,3;220,7)	

Примечание: 1- коэффициент регрессии; 2 -от двух до четырех ИМ в анамнезе, в том числе и ИМ как причины госпитализации; 3 -не менее чем в двух группах отведений одновременно: (I,aVL), (V4-6), (V1-3); 4 - патологический зубец Q в одном или более из указанных отведений.

Среди пациентов с низким риском не было зарегистрировано ни одного летального события, тогда как очень высокий риск смерти прогнозировался у 66,7% больных с летальным событием и только у 15,2% больных с благоприятным исходом ОКС.

Использование полученных моделей позволяло рассчитывать не только вероятность летального события, но и указывало на возможные сроки его наступления. Так, 78,8% летальных исходов, наблюдавшихся в течение первого полугодия после выписки из стационара, приходилось на больных с очень высоким риском смерти (четвертая группа риска). Оставшаяся доля (21,2%) летальных событий регистрировалась у больных с третьей (6-30%) группой риска. Случаи смерти (n=2) среди больных со второй (1-5%) группой риска были отмечены в течение второго полугодия постгоспитального наблюдения (на 223-й и 245-й день). При этом медиана наступления летального события в 3- и 4-й группах риска составила 245 (88;265) и 149 (112;237) дней, соответственно.

Важным дополнением в прогнозировании исходов ОКС является анализ динамики развития летальных событий в течение года после выписки больных из стационара (рис. 4). Результаты нашего исследования свидетельствуют, что если в течение первого месяца после выписки из стационара был отмечен минимальный прирост показателя летальности, то на 3-5-й месяцы приходилось лавинообразное увеличение числа летальных событий, кумулятивная доля которых в указанный период составила около 40% всех зарегистрированных случаев смерти. Кроме того, в промежутке с 8 по 10 месяц наблюдался и второй пик летальности, в течение которого было зафиксировано еще около трети всех летальных событий.

Обсуждение результатов

Проведенное исследование показало, что ряд клинических признаков, зарегистрированных при поступлении в стационар у больных с ОКС, не только отражают текущее состояние больного, но и в значительной степени влияют на отдаленный прогноз за-

Таблица 4

Многофакторная модель в прогнозе летального события у женщин

Показатель (женщины)	b ¹	балл	ОШ (95%)	ОД, %
Возраст, +1 год (>30 лет)	0,102	1*	1,1 (1,0;1,2)	18,4
ХЗП в анамнезе	1,051	11	2,9 (1,1;7,2)	12,1
При поступлении				
Killip ≥2 класса	1,110	11	3,0 (1,4;6,8)	15,8
ЧСС, ≥100 уд/мин	1,059	11	2,9 (1,1;7,5)	9,2
Калий, ≥4,6 ммоль/л	0,905	9	2,5 (1,1;5,5)	10,4
Эритроциты, <3,7 млн кл мм ³	1,084	11	3,0 (1,2;7,3)	11,0
Глюкоза ≥6 ммоль/л и креатинин ≥110 мкмоль/л	1,394	14	4,0 (1,7;9,4)	23,1

Примечание: 1 - коэффициент регрессии; 2 - зафиксированные одновременно; * в качестве величины балла указывается текущий возраст больного.

Таблица 5

Распределение больных исходной выборки по группам риска

Исход ОКС	Группы риска, % больных			
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Благоприятный (n=347)	29,7	26,8	28,0	15,6
Летальный (n=47)	-	2,1	25,5	72,3
Летальность*, %	-	1,1	11,0	38,6

Примечание: * в течение года постгоспитального наблюдения (для 67 больных, в том числе 10 - с летальным событием, группа риска определена не была из-за отсутствия значения используемого в прогностической модели показателя).

болевания. Попытки использовать подобные характеристики для моделирования постгоспитальных исходов больных с острой ишемией миокарда предпринимались и ранее. Вместе с тем, в большинстве своем подобные модели основывались на результатах исследований, ограниченных изучением только определенных категорий больных. Так, Jacobs et al. предложили модель, полученную в рамках исследования PREDICT (n=6134), направленного на изучение исходов больных в возрасте 30-75 лет с подтвержденным ИМ и НС [1]. Модель, предложенная Califf et al., позволяла прогнозировать 1-летние исходы для больных с ИМ после проведенной тромболитической терапии, госпитализированных в течение 6 часов после развития клинического события (GUSTO-I, n=37869) [2]. В исследовании GISSI (n=11324) анализировались больные, стабилизированные после перенесенного ИМ и не имевшие тяжелой сопутствующей патологии [3]. Как следствие, можно ожидать, что указанные модели будут эффективно прогнозировать постгоспитальные исходы только в специфических клинических ситуациях [7]. Иначе, в нашем случае мы могли бы использовать модели PREDICT, GISSI или GUSTO-I только для 67,7%, 42,5% и 4,1% больных с ОКС, включенных в исследование. Подобные ограничения, накладываемые дизайном исходного исследования, могут быть сняты при проведении сплошного исследования случаев ОКС. Попытка реализовать данный подход для построения прогностической модели была предпринята в рамках результатов регистра GRACE [5]. В то же время, предложенная модель не распространялась на случаи неподтвержденного ОКС («другой» сердечный/несердечный диагноз), доля которых в общей структуре синдрома

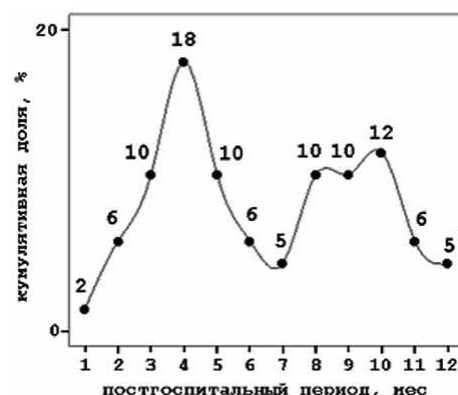


Рис. 4. Кумулятивная доля летальных событий, наблюдавшихся в течение года постгоспитального наблюдения.

может составлять от 7% до 25% случаев [8, 9]. В нашем исследовании доля таких больных составила 9%, хотя летальность в течение одного года постгоспитального наблюдения (13,7%) в этой группе была сопоставима с таковой у перенесших ИМ или НС (14,5% и 9,8%, соответственно; df=2, p>0,05). Кроме того, обращает на себя внимание, что длительность госпитализации больных с ОКС, по данным зарубежных регистров, в два и более раза меньше аналогичной в отечественных клиниках [8, 9]. Как следствие, при моделировании постгоспитальных исходов в условиях зарубежной клинической практики будут использованы данные больных, умерших уже в ближайшие дни после выписки из стационара. Причем число таких случаев может быть весьма значительным — до 20% от общего числа умерших в течение 30 дней с момента развития клинического события, а при ОКС без подъема сегмента ST — более 30% [9]. Учитывая, что клинические признаки, зарегистрированные при

Таблица 6

Распределение больных тестовой выборки по группам риска

Исход ОКС	Группы риска, % больных			
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Благоприятный (n=92)	26,1	37,0	21,7	15,2
Летальный (n=12)	-	8,3	25,0	66,7
Летальность*, %	-	2,9	13,0	36,4

Примечание: * в течение года постгоспитального наблюдения (группа риска не определена для 2 больных с благоприятным исходом).

поступлении, имеют большее значение для прогноза краткосрочных исходов, можно предположить, что модель, полученная в подобных условиях, будет менее эффективна в прогнозе отдаленных летальных событий [10]. Можно ожидать ее меньшую эффективность и в условиях российской кардиологической практики, где определения «госпитальная» и «30-дневная» летальность практически являются синонимами. Об этом свидетельствуют и наши данные, указывающие на то, что доля больных, умерших в течение первого месяца после выписки из стационара, не превышает 2% всех зарегистрированных в течение года случаев.

Наряду с дизайном исследования в числе факторов, способных повысить точность прогноза постгоспитальных событий, можно выделить использованный нами подход с отдельным прогнозированием исходов заболевания у мужчин и женщин. Как нам удалось показать, спектр использованных независимых предикторов в группах, разделенных по полу, существенно различался. Это не кажется удивительным, учитывая существование ассоциированных с полом больных возрастных особенностей течения острой ишемии миокарда [11, 12].

При прогнозировании событий, развитие которых

сопряжено с временным фактором, представляется важным не только определение значений вероятности, но и указание предположительных сроков их возникновения. Представленные нами результаты ясно указывают, что более половины летальных событий, регистрируемых в течение года, развивались уже в первые 6 месяцев после выписки из стационара. Любопытно и то обстоятельство, что подавляющее число больных, умерших в эти сроки, имели на момент выписки максимальную, из предложенных нами, категорию риска. Подобные результаты позволяют решать вопросы стандартизации по применению лечебных мероприятий и их интенсивности, как с учетом группы риска, так и с учетом предполагаемых сроков развития летального события.

Таким образом, нами показано, что ряд клинических признаков, регистрируемых при поступлении больного в стационар с ОКС, способны определять постгоспитальный прогноз данного состояния. Причем эффект некоторых из них может быть ограничен полом больного. Использование в подобной ситуации отдельного прогнозирования течения ИБС после обострения у мужчин и женщин наиболее эффективно и сохраняет при этом высокую воспроизводимость результатов прогноза.

Литература

1. Jacobs D.R., Kroenke C., Crow R. et al. PREDICT: a simple risk score for clinical severity and long-term prognosis after hospitalization for acute myocardial infarction or unstable angina. The Minnesota Heart Survey // *Circulation*. 1999; 100: 599-607.
2. Califf R.M., Pieper K.S., Lee K.L. et al. Prediction of 1-year survival after thrombolysis for acute myocardial infarction in the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries Trial // *Circulation*. 2000; 101: 2231-2238.
3. Marchioli R., Avanzini F., Barzi F. et al. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations: GISSI-Prevenzione mortality risk chart // *Eur. Heart J.* 2001; 22(22): 2085-2103.
4. Newby L.K., Bhapkar M.V., White H.D. et al. Predictors of 90-day outcome in patients stabilized after acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.* 2003; 24: 172-181.
5. Eagle K.A., Lim M.J., Dabbous O.H. et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome. Estimating the risk of 6-month post discharge death in an international registry // *JAMA* 2004; 291: 2727-2733.
6. Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., Семенцов Д.П. и др. Прогнозирование госпитальных исходов при остром коронарном синдроме // *Российский кардиологический журнал*. 2006. №2, стр. 42-50.
7. Singh M., Reeder G.S., Jacobsen S.J. et al. Scores for post-myocardial infarction risk stratification in the community // *Circulation*. 2002; 106:2309-2314.
8. Steg P.G., Goldberg R.J., Gore J.M. et al. Baseline characteristics, management practices and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events // *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 358-363.
9. Hasdai D., Behar S., Wallentin L. et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes // *Eur. Heart J.* 2002; 23(15):1190-1201.
10. Chang W.-C., Boersma E., Granger C.B. et al. Dynamic prognostication in non-ST-elevation acute coronary syndromes: Insights from GUSTO-IIb and PURSUIT // *Am. Heart J.* 2004; 148: 62-71.
11. Rosengren A., Wallentin L., K Gitt A. et al. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.* 2004; 25(8): 663-670.
12. Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., Семенцов Д.П. и др. Особенности прогнозирования при остром коронарном синдроме у мужчин и женщин // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006. №1. с. 63-70.

Abstract

The authors propose prognostic models for separate assessment of post-hospital death risk in males and females, hospitalized with acute coronary syndrome, ACS (possible myocardial infarction or unstable angina). The models are based on parameters registered at admission and further calculation of death risk during one-year post-discharge follow-up period. This predicted risk gives a chance to divide patients into risk groups — with minimal (lethality <1%) to maximal (lethality >30%) risk, as well as to predict possible time of death. Reproducibility of prognostic results was confirmed for new ACS cases.

Keywords: acute coronary syndrome, post-hospital death, risk in males and females models for separate assessment, risk groups.

Поступила 30/03-2006