

Предикторная модель исходов острого коронарного синдрома

¹Н.Ш. ЗАГИДУЛЛИН, ¹Е.О. ТРАВНИКОВА, ²И.А. ЛАКМАН, ³Б.И. ЗАГИДУЛЛИН,
¹Ш.З. ЗАГИДУЛЛИН

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.8.5-8>

¹ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Уфа; ²ФГБОУ ВПО Уфимский государственный авиационно-технический университет, Уфа; ³ГАУ Республики Татарстан Больница скорой медицинской помощи, Набережные Челны

Контактная информация: Загидуллин Н.С. Email: znaufal@mail.ru

В последнее десятилетие широкое распространение приобрели шкалы оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных острым коронарным синдромом (ОКС) и особенно летального исхода. Поэтому в связи с высоким уровнем заболеваемости ОКС и летальности в России существует потребность в создании собственных шкал. Целью исследования была оценка значимости факторов риска (ФР) летального исхода и создание многофакторной модели выживаемости в стационаре у больных ОКС. Материал и методы. Было проведено сплошное нерандомизированное ретроспективное исследование 1000 историй болезней больных ОКС с определением значимости ФР, созданием многофакторной модели и компьютерной программы оценки риска летального исхода. При выборе ФР наибольшее внимание было уделено ритму сердца и наличию аритмий, а также анамнестическим данным. Результаты. Выделены наиболее значимые ФР: возраст, инфаркт миокарда в анамнезе, частота сердечных сокращений, фибрилляция предсердий и желудочковая тахикардия. Создана регрессионная модель оценки риска летального исхода, которая на 51,4% объясняется данными ФР, и на ее основе создана компьютерная программа оценки риска «Кардиориск» с чувствительностью 100% и специфичностью 80%. Заключение. Таким образом, была показана эффективность созданной многофакторной модели выживаемости с компьютерной программой «Кардиориск» в диагностике риска летального исхода при ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, факторы риска, летальность, предикторная модель.

Predictor Model of Acute Coronary Syndrome Outcomes

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.8.5-8>

¹N.Sh. ZAGIDULLIN, ¹E.O. TRAVNIKOVA, ²I.A. LAKMAN, ³B.I. ZAGIDULLIN, ¹Sh.Z. ZAGIDULLIN

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; ²Ufa State Aircraft University, Ufa, Russia; ³Urgent carehospital, Naberezhnie Chelny, Russia

Contact information: Zagidullin N.S. E-mail: znaufal@mail.ru

Scores for assessment of risk of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome (ACS) became wide spread during last decade. Taking into consideration high level of ACS morbidity and mortality in Russia there is a need in creation of own national scores. Aim of this study was to investigate the value of risk factors of death and to create a multivariate model of survival of patients with ACS during hospitalization. Materials and methods. The non-randomized retrospective continuous study of 1000 case histories (medical records) of patients with ACS with assessment of value of risk factors was performed, and the multifactor model and computer program estimation of risk of death was created. While selecting risk factors emphasis was made on heart rhythm and presence of arrhythmia, and on anamnestic data. Results. Most significant factors were age, history of myocardial infarction, atrial fibrillation, and ventricular tachycardia. The created regression model of estimation of risk of death by 51.4% was explained by these factors. Using this model, we developed a computer program «Kardiorisk» which predicts risk of death with 100% sensitivity and 80% specificity.

Key words: acute coronary syndrome; myocardial infarction; mortality; predictor model.

В последнее десятилетие смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) занимает лидирующие позиции в Российской Федерации (РФ). В связи с этим особую актуальность для практической медицины приобретают вопросы диагностики и лечения острого коронарного синдрома (ОКС), который сопровождается повышением риска развития инфаркта миокарда (ИМ), возникающего в ближайшие 1–2 нед у 5–20% больных, а 11% переносят ИМ в течение первого года после ОКС [1]. В последнее время признано актуальным создание шкал оценки риска летального исхода при ОКС как в стационаре, так и в отдаленном периоде, таких, как шкала GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [2], TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) [3], PURSUIT (Receptor Suppression Using Integrilin Therapy) [4, 5]. Европейское общество кардиологов рекомендует использовать шкалу оценки риска GRACE в качестве предпочтительного инструмента для внутрибольничной и долгосрочной стратификации риска [6]. Американская коллегия кардиологов и

Американская ассоциация сердца рекомендуют использовать шкалы TIMI и PURSUIT в дополнение к GRACE. Все перечисленные шкалы были созданы для оценки госпитальной и краткосрочной (30-дневной) смертности. Данные шкалы ориентированы преимущественно на европейскую популяцию больных в связи с высокой частотой развития ССЗ и более высокой летальностью от ОКС существует потребность в создании таких шкал в РФ.

Целью исследования была оценка значимости ФР летального исхода и создание многофакторной модели выживаемости в стационаре у больных ОКС.

Материал и методы

Было проведено сплошное ретроспективное исследование 1000 историй болезни больных ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) и ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) в ГКБ №21 Уфы в отделениях интенсивной терапии и реанимации и кардиологии за период 2010–2012 гг. ОКСпST был выявлен у 235 человек, ОКСбпST — у 280, нестабильная стенокардия — у 485. Из 1000 пациентов с ОКС (женщин — 409,

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 8: 5–8

мужчин — 591) умерли — 72, выжили — 928. Средний возраст больных составил $64,3 \pm 0,5$ года ($64,9 \pm 1,4$ года в группе выживших и $69,5 \pm 2$ года в группе умерших). Средняя продолжительность ишемической болезни сердца (ИБС) в анамнезе составила $5,95 \pm 0,3$ года. ИМ в анамнезе был установлен у 423 больных. Тромболитическую терапию (ТЛТ) получали 102 больных ОКС с подъемом сегмента ST, 133 не прошли процедуру тромболизиса вследствие противопоказаний и длительного временного промежутка от начала ангинозного приступа. В группе больных, получавших ТЛТ, умерли 19, в группе больных без ТЛТ — 40.

При анализе историй болезни в группе «выживших» (1-я группа) и «умерших» (2-я группа) регистрировались следующие параметры: частота сердечных сокращений (ЧСС) при поступлении, исход ОКС, наличие осложнений, длительность ИБС, наличие ИМ в анамнезе, аритмий (предсердная экстрасистолия (ПЭ), желудочковая экстрасистолия (ЖЭ), фибрилляция предсердий (ФП), трепетание предсердий). При определении списка ФР были выбраны данные осмотра, ритма сердца и наличие аритмий. Наличие аритмии определялось по данным электрокардиограммы (ЭКГ) в приемном отделении. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика больных

Показатель	Вся группа (n=1000)	1-я группа (n=928)	2-я группа (n=72)
Мужчины/женщины, абс. число	591/409	554/374	37/35
Возраст, годы	$64,3 \pm 0,5$	$64,9 \pm 1,4$	$69,5 \pm 2$
Длительность ИБС, годы	$5,95 \pm 0,3$	$5,6 \pm 0,3$	$6,3 \pm 0,5$
ИМ в анамнезе	423 (42,3)	400 (43,1)	23 (31,9)
ЖТ	25 (2,5)	5 (0,5)	20 (2)
ПЭ	66 (6,6)	64 (6,4)	2 (0,2)
ЖЭ	96 (9,6)	90 (9)	6 (0,6)
ФП	95 (9,5)	39 (3,9)	56 (5,6)

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (% от числа в группе), если не указано другое. Здесь и в табл. 2: ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ЖТ — желудочковая тахикардия; ПЭ — предсердная экстрасистолия; ЖЭ — желудочковая экстрасистолия; ФП — фибрилляция предсердий.

Для определения вероятности возникновения летального исхода при ОКС в зависимости от ФР применяли логистический регрессионный анализ. Для оценки регрессионных моделей использовали метод максимального правдоподобия и затем сравнивали максимумы функций правдоподобия модели с помощью критериев Акаике, Шварца и Ханнана—Куинна и определяли оптимальную модель регрессии. На основании регрессионной модели из 8 факторов была создана программа «Кардиориск», обеспечивающая вычисление риска смертельного исхода в диапазоне от 0 до 1 при госпитализации больного в стационар. Эффективность созданной модели была протестирована с помощью отдельной выборки из 50 пациентов с ОКС (25 выживших и 25 умерших).

Результаты

Были построены частные бинарные регрессии по некоторым переменным (ФР). Изучены и оценена значимость 9 факторов: возраст, пол, длительность ИБС, ИМ в анамнезе, ФП, ЖТ, ПЭ,

ЖЭ, ЧСС (табл. 2). Для модели регрессии были построены 3 модели — пробит, логит и гомпит — и выбрана оптимальная. При построении частных регрессий по ФР пациентов с ОКС были выделены следующие факторы, наиболее значимые для исхода: возраст, ИМ в анамнезе, ФП, синусовая тахикардия и ЧСС. Указанный в табл. 2 псевдокоэффициент МакФаддена отражает, на сколько процентов исход объясняется данным фактором.

Таблица 2. Частные регрессии для оценки значимости ФР летального исхода у больных ОКС

Показатель	Модель	Псевдокоэффициент МакФаддена, %	p
Возраст	Логит	0,82	0,258
Пол	Логит	0,36	0,168
Длительность ИБС	Гомпит	0,06	0,56
ИМ в анамнезе	Гомпит	0,68	0,0618
ФП	Логит	2,14	0,257
СТ	Логит	1,25	0,258
ПЭ	Гомпит	0,44	0,26
ЖЭ	—	0	0
ЧСС	Логит	0,4	0,25

Примечание. Здесь и в табл. 3: ФР — фактор риска; ОКС — острый коронарный синдром; СТ — синусовая тахикардия; ЧСС — частота сердечных сокращений.

На основе проведенного анализа частных бинарных регрессий строили многофакторные модели зависимости летального исхода пациентов с ОКС в стационаре в зависимости от следующих факторов: возраст, пол, ИМ в анамнезе, пребывание в реанимации, ФП, ЖТ, ПЭ, ЧСС (табл. 3). В зависимости от перечисленных факторов также строили 3 типа бинарных моделей и проводили их отбор в зависимости от значимости. В результате отбора наиболее значимых факторов были созданы модели с использованием 8, 7, 6, 5 и 4 факторов, указанных выше. Исход заболевания на 49,4—51,4% объяснялся выбранными ФР.

Таблица 3. Многофакторная модель смертности больных ОКС

ФР	Модель	Псевдокоэффициент МакФаддена, %	p
8 факторов	Логит	51,4	0,199
7 факторов: минус — «пол»	Логит	51,3	0,199
6 факторов: минус — «ФП»	Логит	51,27	0,199
5 факторов: минус — «ЖТ»	Логит	50,08	0,201
4 факторов	Логит	49,4	0,202

На основе полученной многофакторной модели регрессии логит от 8 факторов риска выживаемости у пациентов при ОКС в стационаре (см. табл. 3) была создана прогностическая компьютерная программа «Кардиориск». В качестве входной информации использовали следующие параметры: ЧСС, возраст, наличие ИМ в анамнезе, пребывание больного в реанимации, наличие ФП, ЖТ, ПЭ и ЖЭ. В качестве выходной информации была вероятность летального исхода. По результатам введенных данных программа рассчитывала цифровое значение риска смерти от 0 до 1, которое можно оценить как вероятность летального исхода (0 — очень низкая, 1 — максимальная). В связи с тем, что фактор «нахождение в реанима-

ции» является весьма значимым для прогноза, предусмотрено 2 варианта развития событий: 1) при поступлении пациента в блок интенсивной терапии (1-й вариант); 2) при поступлении в отделение кардиологии (2-й вариант).

Для тестирования программы были использованы данные других 50 больных ОКС (25 умерших, 25 выживших). Проводилась стратификация риска смерти по получаемым данным в окошке «Значение вероятности смертности» — низкий (0—0,5), умеренный (0,5—0,75) и высокий (более 0,75) риски. Были получены следующие результаты: из 25 выживших больных у 14 имелся низкий риск смерти, у 6 — умеренный и у 5 — высокий. В группе умерших все 25 больных имели высокий риск смерти. Таким образом, чувствительность программы составила 80% и специфичность 100%. В дальнейшем была проведена регистрация программы и получено авторское свидетельство [7].

Обсуждение

ФР развития ССО используются в оценке степени тяжести больного ОКС и риска неблагоприятного исхода [8], причем число переменных, которые играют роль в прогнозировании исходов ОКС, постоянно увеличивается. В наших предыдущих исследованиях показана взаимосвязь высокой ЧСС и прогноза при ОКС [3]. В настоящее время существует много различных шкал для определения риска смерти и развития осложнений у больных ОКС и ИБС. Шкалы оценки риска развития ОКС различаются с точки зрения прогностических значений, переменных и временных рамок. В частности, шкала TIMI основывается на 7 факторах, в числе которых возраст 65 лет и старше, стеноз коронарных артерий более 50%, отклонение сегмента ST на ЭКГ при поступлении, по меньшей мере 2 приступа стенокардии в предыдущие 24 ч, использование ацетилсалициловой кислоты в предыдущие 7 дней и повышение уровня кардиомаркеров [2, 9]. Факторами шкалы GRACE являются возраст, ЧСС, систолическое артериальное давление, класс по Killip, остановка сердца, концентрация креатинина в сыворотке крови, отклонение сегмента ST и содержание кардиальных биомаркеров [10]. Шкала оценки риска BANACH основана на 12 переменных, включая внезапную кардиальную смерть до или после поступления, кардиогенный шок/отек легких до или при поступлении, возраст >65 лет, сердечную недостаточность III—IV функционального класса по NYHA, ЧСС>78 уд/мин и т.д. [11, 12].

Нами было проведено ретроспективное исследование 1000 историй болезни пациентов с ОКС. Был проведен анализ влияния 9 факторов на летальный исход и построены математи-

ческие модели прогнозирования летального исхода при ОКС. Выбраны следующие ФР для прогностической модели: ЧСС, аритмии и информация, которую можно получить при обследовании больного в приемном отделении. Мы не рассматривали биомаркеры, данные коронарографии и т.д.

Следующие 5 факторов оказались наиболее значимыми для исхода госпитализации при поступлении пациента в стационар: возраст, ИМ в анамнезе, ФП, ЖТ, ЧСС. Данные параметры совпали с используемыми в шкалах GRACE, BANACH, TIMI и др.

На основе проведенного анализа частных бинарных регрессий строилась многофакторная модель зависимости смертности пациентов с ОКС во время пребывания пациента в стационаре. В результате отбора наиболее значимых факторов были созданы модели с использованием 8, 7, 6, 5 и 4 переменных, которые на 49,4—51,4% объяснялись использованными факторами (см. табл. 2). На основании полученных наиболее значимых ФР и многофакторной модели летальности была создана компьютерная программа «Кардиориск», позволяющая с 80% чувствительностью и 100% специфичностью оценивать риск летального исхода у пациентов с ОКС.

Ограничения исследования

Было исследовано ограниченное число переменных, в частности не учитывались биомаркеры, осложнения ИМ, сопутствующие заболевания.

Выводы

Наибольшее влияние на исход у больных острым коронарным синдромом оказали такие факторы, как возраст, инфаркт миокарда в анамнезе, частота сердечных сокращений, фибрилляция предсердий и желудочковая тахикардия.

На основе частных регрессий была построена многофакторная модель летальности пациентов в стационаре с острым коронарным синдромом. Созданные модели на 49,4—51,4% объясняются использованными переменными.

На основе многофакторной модели была создана компьютерная программа оценки риска летального исхода у больных острым коронарным синдромом «Кардиориск» с чувствительностью 80% и специфичностью 100%.

Научное исследование было выполнено при поддержке гранта Российского гуманитарного научного фонда (15-36-01255) «Создание модели оценки риска неблагоприятных исходов у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы» и гранта Президента РФ для молодых докторов наук МД-7395.2016.7.

Сведения об авторах:

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Уфа

Кафедра пропедевтики внутренних болезней

Загидуллин Н.Ш. - д.м.н., доцент, проф. кафедры.

Травникова Е.О. - к.м.н., ассистент кафедры.

Загидуллин Ш.З. - д.м.н., проф., зав. кафедрой.

ФГБОУ ВПО Уфимский государственный авиационно-технический университет, Уфа

Лакман И.А. - к.техн.н., доцент кафедры вычислительной математики и кибернетики.

ГАУ Республики Татарстан Больница скорой медицинской помощи, Набережные Челны

Загидуллин Б.И. - к.м.н., зав. отделением рентгенхирургии.

E-mail: znaufal@mail.ru

Information about the author:

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Naufal S. Zagidullin - MD, professor.

E-mail: znaufal@mail.ru

Литература/REFERENCES

1. Belenkov U.N., Oganov R.G. Cardiology. National guidelines. M.: GEOTAR-Media 2008; 848 p. Russian (Беленков Ю.Н. Кардиология. Национальное руководство. Ю.Н. Беленков, Р.В. Оганов. М.: ГЭОТАР-Медиа 2008; 848).
2. Boersma E. News update on withdrawal of Kyoto Heart Study research paper. *Eur Heart J* 2013;34(19):1387.
3. Boersma E., Pieper K.S., Steyerberg E.W. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000;101:2557–2567.
4. Fox K.A., Anderson F.A., Goodman S.G. Time course of events in acute coronary syndromes: implications for clinical practice from the GRACE registry. *J Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:580–589.
5. Zagidullin N.S., Travnikova E.O., Ognev G.I., Lackman I.A. System of mortality prediction in patients with acute coronary syndrome. State registration of program for IBM 2013619300 from 1.11.2013. Russian (Свидетельство о государственной регистрации программа для ЭВМ №2013619300 от 1.11.2013 г. Загидуллин Н.Ш., Травникова Е.О., Огнев Г.И., Лакман И.А., Попов Д.В. Система прогнозирования риска наступления смерти больного с острым коронарным синдромом. Свидетельство о государственной регистрации программа для ЭВМ №2013619300 от 1.11.2013 г.).
6. Fox K.A., Goodman S.G., Anderson F.A. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. *The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)*. *Eur Heart J* 2003;24 (15):1414–1424.
7. Travnikova E.O., Lackman I.A., Zagidullin S.Z., Zulkarneev R.H., Zagidullin N.S. Heart rate as a cardiovascular risk factor in patients with acute coronary syndrome. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii* 2012;4:45–48. (Травникова Е.О., Лакман И.А., Загидуллин Ш.З., Зулкарнеев Р.Х., Загидуллин Н.Ш. Частота сердечных сокращений как фактор сердечно-сосудистого риска у больных с острым коронарным синдромом. *Вестник Российской ВМА* 2012;4:45–48).
8. Antman E.M., Cohen M., Bernink P.J. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835–842.
9. Damman P., Woudstra P., Kuijt W.J. Short- and long-term prognostic value of the TIMI risk score after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Interv Cardiol* 2013;26(1):8–13.
10. Khalil R., Han L., Jing C. The use of risk scores for stratification of non-ST elevation acute coronary syndrome patients. *Experim Clin Cardiol* 2009;14:25–30.
11. Fox K., Borer J.S., Camm J. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Amer Coll Cardiol* 2007;50:823–830.
12. Filipiak K.J., Koltowski L., Grabowski M. Prospective comparison of the 5 most popular risk scores in clinical use for unselected patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2011;75:167–173.

Поступила 05.10.14 (Received 05.10.14)