

На правах рукописи

Барбарич Владимир Борисович

**СТРАТИФИКАЦИЯ СУММАРНОГО РИСКА
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ
ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА**

14.01.05 – кардиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Ложкина Наталья Геннадьевна

Официальные оппоненты:

Дупляков Дмитрий Викторович – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер имени В. П. Полякова», заместитель главного врача по медицинской части

Кашталап Василий Васильевич – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующий отделом клинической кардиологии, г. Кемерово

Ведущая организация: Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 г. в __ часов на заседании диссертационного совета Д 003.011.02, созданного на базе Научно-исследовательского Института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» по адресу: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Научно-исследовательского Института терапии и профилактической медицины–филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» по адресу: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; <https://iimed.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Мустафина Светлана Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. Высокая смертность от острого инфаркта миокарда (ИМ) в РФ: 37,1 на 100 000 чел в 2018 году [Бойцов С. А., 2019] указывает на необходимость дальнейшего совершенствования оказания медицинской помощи при данном заболевании.

Организация региональных сосудистых центров в России, внедрение догоспитальной тромболитической терапии и инвазивных коронарных вмешательств, привели к снижению показателей госпитальной летальности при ИМ по РФ до 12,5 % (2018 год), смертности от ИМ с 2010 года в 1,8 раза. При этом смертность от болезней системы кровообращения сократилась только в 1,3 раза: с 749 до 573 на 100 000 [Бойцов С. А., 2019]. Одной из причин данного несоответствия является проблема высокого и крайне высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с ИМ после выписки: его определения, стратификации факторов риска и воздействия на них [M. Valgimigli, 2018]. Немаловажную роль в поддержании риска повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у российских больных играет недостаточность применения современных фармакологических препаратов, улучшающих прогноз заболевания [Эрлих А. Д., 2018].

В последние годы проведен ряд проспективных и ретроспективных клинических исследований, результатом которых явились разработка и внедрение в практику прогностических шкал TIMI, GRACE, PURSUIT, CADILLAC, РЕКОРД. Однако, несмотря на довольно большое количество шкал оценки риска неблагоприятных исходов ИМ, наблюдается их низкая воспроизводимость в реальной клинической практике [Ложкина Н. Г., 2019]. Причинами этого является несопоставимость дизайнов исследований, методов лечения, недоучет популяционных, гендерных особенностей.

Таким образом, имеется необходимость создания персонифицированного подхода не только к определению риска повторных фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, но и возможности управления этими рисками, оценивая вклад каждой составляющей рискометра, у больных, перенесших острый инфаркт миокарда.

Степень разработанности темы диссертации. Предпосылками диссертационного исследования явились научные труды отечественных и зарубежных авторов по изучению эпидемиологии, патогенеза, клиники,

профилактики и лечения ИМ. Существенный вклад в изучение данной проблемы внесли российские ученые: Чазов Е. И., Бойцов С. А., Куимов А. Д., Барбараш О. Л. и другие. В их работах показано, что инфаркт миокарда – мультифакториальное заболевание, течение и прогноз которого зависит от многих составляющих. В связи с тем, что до настоящего времени отсутствует общепринятый подход к стратификации суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений после ИМ, возникла необходимость в настоящем исследовании.

Гипотеза исследования. Стратификация суммарного риска годичных сердечно-сосудистых осложнений после острого инфаркта миокарда с использованием калькулятора прогноза с персональными коэффициентами факторов риска позволит оптимизировать длительное ведение пациентов и повлиять на исходы.

Цель исследования. Разработать способ прогнозирования годовых исходов перенесенного острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST с помощью многофакторной математической модели, учитывающей персональные коэффициенты факторов риска.

Задачи исследования

1. Создать способ оценки годичных исходов после перенесенного острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ с использованием калькулятора годового прогноза с персональными коэффициентами факторов риска.

2. Определить частоту развития повторных годичных сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших острый инфаркт миокарда со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ, и их взаимосвязь с клиническими, биохимическими и функциональными параметрами.

3. Выявить наиболее значимые факторы неблагоприятного исхода ОИМпST на госпитальном этапе.

Научная новизна. Впервые разработан способ оценки годового прогноза после перенесенного острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ с анализом персональных коэффициентов факторов риска.

Впервые предложена персонифицированная оценка вклада каждого фактора сердечно-сосудистого риска в индивидуальный прогноз после ОИМпST, реализованная в создании авторского калькулятора прогноза.

Выявлены наиболее значимые факторы летального госпитального исхода ОИМпST. Установлено, что неблагоприятные сердечно-сосудистые события

достоверно ассоциируются с пожилым возрастом (старше 65 лет), наличием ЧСС более 100 уд./мин при поступлении, острой сердечной недостаточностью (классификация по Killip T., Kimball J., 1967) ≥ 2 кл., СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м², передней локализацией ИМ, а также при сочетании у больного артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) 2 типа и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 60 мл/мин/1,73 м².

Теоретическая и практическая значимость работы. На основе многофакторного прогнозирования неблагоприятных годовых исходов ОИМпST разработан подход вычисления «персональных коэффициентов ФР», позволяющих оценивать значимость каждого фактора у конкретного больного, персонифицировать реабилитацию и вторичную профилактику.

Клинически апробирован способ моделирования годовых исходов ОИМпST при помощи калькулятора годового прогноза с оценкой персональных коэффициентов факторов риска.

Учет персональных коэффициентов факторов риска позволяет оценить вклад данных факторов в формирование годового исхода, что обеспечивает возможность моделирования и управления отдалёнными сердечно-сосудистыми событиями.

Применённый подход позволяет более дифференцированно формировать программы реабилитации и длительного ведения этой категории больных.

Методология и методы диссертационного исследования. В основу методологии диссертационного исследования были положены научные труды отечественных и зарубежных авторов по течению, лечению и оценке исходов острого инфаркта миокарда (Бойцов С. А., Барбараш О. Л., Шляхто Е. В. и др.). Применены методы описательной и сравнительной статистики.

Положения, выносимые на защиту

1. Определение риска годовых исходов перенесенного инфаркта миокарда с помощью калькулятора годового прогноза перенесенного острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ с персональными коэффициентами факторов риска повышает точность прогноза.

2. Учет вклада каждого фактора сердечно-сосудистого риска в индивидуальный прогноз позволяет персонифицированно проводить длительное ведение и реабилитацию после перенесенного инфаркта миокарда.

Степень достоверности. Степень достоверности в диссертации высока и

обусловлена достаточным объемом материала исследования (в работу включено 1 000 пациентов), адекватно поставленными задачами в соответствии с целью работы, использованием комплекса современных клинико-инструментальных и лабораторных методов. Используются методы статистического корреляционного, факторного и регрессионного анализа на базе программ SPSS 22.0 и Excel.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2018; Екатеринбург, 2019); на Всероссийской конференции молодых ученых (Новосибирск, 2017; 2018; 2019); на 6-м Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2018); на Всероссийской кардиологической конференции «Традиции и инновации в кардиологии» и Форуме молодых кардиологов РКО «Взгляд в будущее» (Красноярск, 2017); на Форуме молодых кардиологов и Всероссийской научной сессии молодых ученых с международным участием «От профилактики к высоким технологиям в кардиологии» (Кемерово, 2018); на 9-й Российской (итоговой) научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна-2018» (Новосибирск, 2018); на Всероссийской конференции с международным участием «Каспийские встречи: диалоги специалистов о наджелудочковых нарушениях ритма сердца» и Форуме молодых кардиологов РКО (Астрахань, 2019); на общегородских кардиологических конференциях (Новосибирск, 2017; 2018; 2019).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2020).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках государственного задания Минздрава России «Влияние различных стратегий лечения с использованием молекулярно-генетических маркеров на отдаленные исходы острого коронарного синдрома» № АААА-А18-118030790009-4 (2018–2020).

Внедрение результатов исследования. Материалы диссертации внедрены в клиническую практику ГБУЗ НСО «ГКБ № 1». Полученные данные используются

при обучении студентов, клинических ординаторов и аспирантов на кафедре факультетской терапии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 2 свидетельства о регистрации программы для ЭВМ и 4 статьи в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 1 статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 139 источниками, из которых 124 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 16 таблиц и 19 рисунков.

Личный вклад автора. Весь материал комплексных исследований по основным разделам диссертационной работы, включая разработку дизайна исследования, собран, обработан и проанализирован лично автором.

Дизайн исследования. Открытое проспективное нерандомизированное исследование методом параллельных групп.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте 18–75 лет, перенесшие острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, подтвержденный клиникой, электрокардиограммой (ЭКГ), реакцией кардиоспецифических ферментов, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: больные обструктивной, дилатационной и рестриктивной кардиомиопатией, злокачественными новообразованиями, с острыми воспалительными процессами печени, почек, эндокринных желёз и других органов и систем, и хроническими заболеваниями в фазе обострения и неполной ремиссии; с сахарным диабетом 1 типа; тяжелой печеночной и почечной недостаточностью; хроническим алкоголизмом и психическими расстройствами.

Исследование проведено в рамках Программы совместных научно-

исследовательских работ Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины-филиала ИЦиГ СО РАН и Новосибирского государственного медицинского университета. Проведение исследования было одобрено комитетом по этике (протокол № 102 от 24.11.2017 г.). Всем пациентам была предоставлена форма «Информация для пациента» для ознакомления с исследованием и условиями его проведения, также ими заполнялась форма «Информированное согласие» на участие в исследовании.

В исследование было включено 1 000 больных, поступивших с подозрением на ОИМпST в отделение для больных с инфарктом миокарда Регионального сосудистого центра в период с ноября 2017 по сентябрь 2018 гг. Из них количество мужчин составило 724 (72,4 %), женщин – 276 (27,6 %) со средним возрастом ($57,5 \pm 9,5$) лет. Диагноз острого инфаркта миокарда устанавливался по совокупности критериев в соответствии с Четвертым универсальным определением инфаркта миокарда, которое является соглашением экспертов Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC), Американского кардиологического колледжа (ACC), Американской ассоциации сердца (AHA), Всемирной федерации сердца (WHF) (2018). В исследование включались пациенты с инфарктом миокарда 1-го типа клинической классификации данного определения.

В исследовании определены 3 контрольных точки: 1-я – день поступления в стационар, 2-я – день выписки, 3-я – через 12 месяцев после развития ИМ. На всех трех этапах исследования (контрольных точках) были выполнены: общеклиническое обследование с оценкой жалоб и клинического статуса; лабораторное обследование с проведением общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи; ЭКГ (в день поступления: на догоспитальном этапе и/или при поступлении в стационар), R-графия органов грудной клетки (рисунок 1).

Методы исследования. ЭКГ выполнялась по стандартной методике в 12 отведениях. При оценке ЭКГ использовался Миннесотский код, предложенный ВОЗ. По динамике ЭКГ определяли характер и стадию изучаемых явлений (рубцовые изменения, признаки ишемии, признаки гипертрофии и/или перегрузки различных отделов сердца, нарушения ритма сердца). ЭКГ-признаки недостаточности коронарного кровообращения оценивали по наличию изменений конечной части желудочкового комплекса в виде депрессии сегмента ST, элевации сегмента ST и инверсии или сглаженности зубца T. Рубцовые изменения определяли по наличию патологического

зубца Q, снижению амплитуды зубца R.

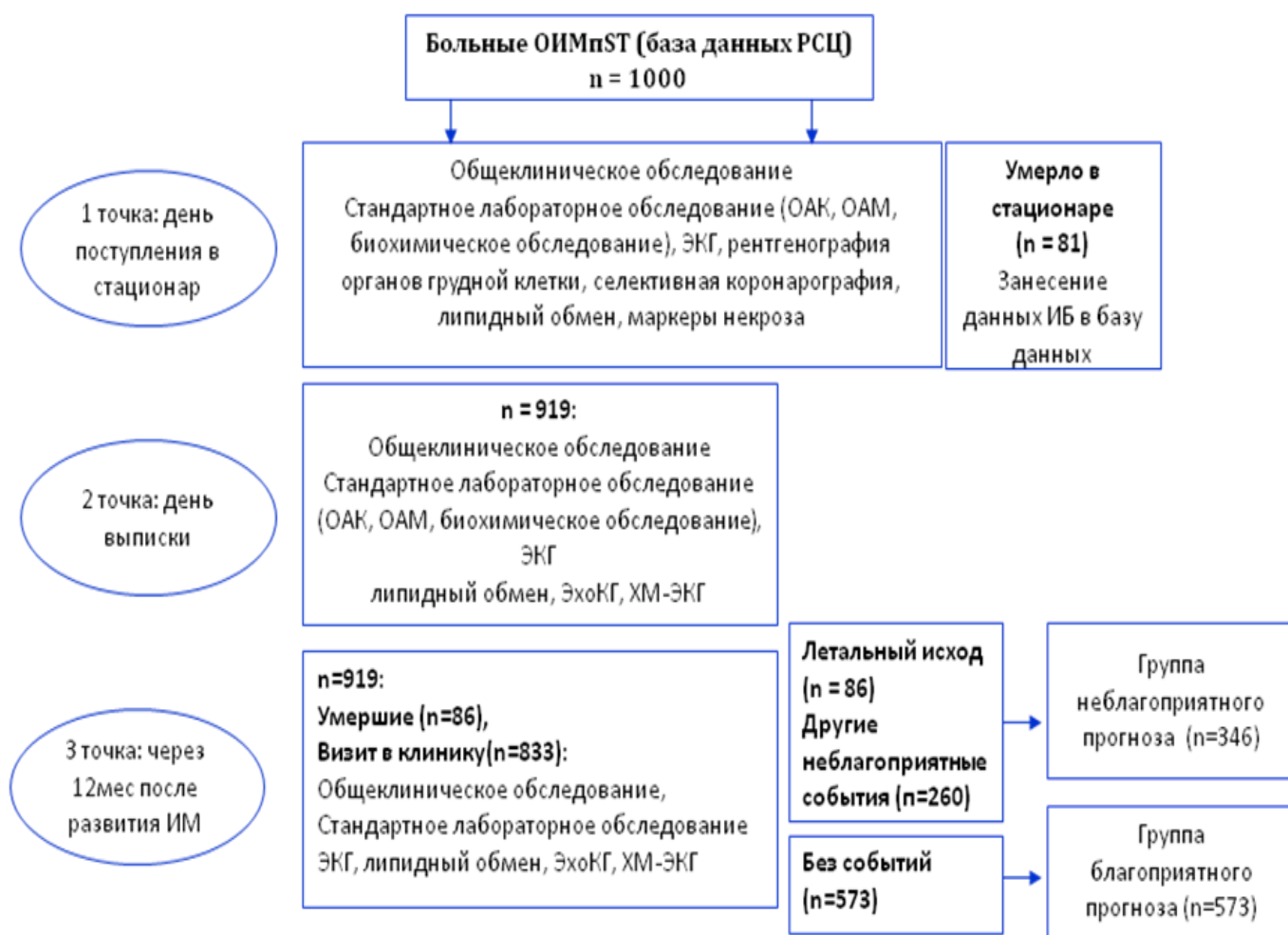


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Эхокардиография (Эхо-КГ) выполнялась в период госпитализации (5–10-е сутки) и через 12 месяцев на диагностическом комплексе для ультразвуковых исследований « Esaot Maylab 90» в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества.

Селективная коронарография проводилась по методике F. M. Sones (1959) и M. Judkins (1967) на 1–3-и сутки от развития симптомов острого коронарного синдрома (ОКС) на ангиографической установке «Allura CV20» фирмы Philips с фиксацией изображения на компьютере.

Оценку риска неблагоприятных госпитальных исходов проводили с помощью шкалы TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) для ОИМпСТ – TIMI Risk Score-STEMI (Morrow D. A., 2000) и GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events, 1999–2009): Grace Score 1,0, позволяющей оценить риск летальных исходов на

госпитальном этапе при консервативной тактике и 6-ти месячного риска неблагоприятных исходов и обновленной Grace Score 2,0, позволяющей оценить годичный и трехгодичный риск.

Статистический анализ проводился с помощью «Statistical Package for the Social Sciences» (SPSS), версия 22.0 (2013) и табличного процессора Microsoft Excel IBM, а также с помощью авторского калькулятора отношения шансов при консультативной помощи доктора физико-математических наук, заведующего кафедрой прикладной математики Новосибирского государственного архитектурно-строительного университета (НГАСУ), проф. Ю. Е. Воскобойникова.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Факторы риска неблагоприятных исходов госпитального периода острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ. Вначале в работе проанализирован госпитальный период острого инфаркта миокарда. При поступлении всем пациентам подсчитывали баллы по шкале GRACE, среднее значение составило $139,5 \pm 26,5$, при этом с высокими показателями GRACE (> 154 баллов) было 17,5 % пациентов. У умерших этот показатель составил ($222,6 \pm 21,5$) баллов. Средний показатель баллов по шкале риска TIMI составлял $4,1 \pm 1,2$, у умерших $7,56 \pm 0,5$ соответственно. В целом оценка риска госпитальных осложнений по GRACE и TIMI достаточно эффективна: AUC-коэффициент 0,89 и 0,76 соответственно.

При однофакторном корреляционном анализе выявлены следующие взаимосвязи с летальными событиями: возраст старше 65 лет (ОШ: 2,9; 95 % ДИ: 1,8; 4,9; $p = 0,003$), ЧСС более 100 уд./мин при поступлении (ОШ: 1,4; 95 % ДИ: 1,05; 2,37; $p = 0,044$), Killip более 2 кл. (ОШ: 2,76; 95 % ДИ: 1,66–4,49; $p = 0,0001$), СКФ менее 60 мл/мин/1,73 кв. м (ОШ: 2,15; 95 % ДИ: 1,03; 4,34; $p = 0,005$), передняя локализация ИМ (ОШ: 1,97; 95 % ДИ: 1,05; 2,66; $p = 0,031$). Достоверная связь с фатальными госпитальными исходами выявлена также у пациентов с наличием трех или более сопутствующих заболеваний: АГ + СД 2 типа + СКФ менее 60 мл/мин/1,73 кв. м (ОШ: 4,2; 95 % ДИ: 2,5–7,06; $p = 0,005$).

Факторы риска годовых исходов острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ. В работе проанализированы сердечно-сосудистые события, случившиеся у 1000 пациентов в течение года после ОИМпСТ, а также сопоставлены с результатами прогноза. Исход считался неблагоприятным, если у пациента имелось хотя бы одно событие из перечисленных: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия или внеплановая коронарная

реваскуляризация. При благоприятном исходе у пациента отсутствовали данные события.

У анализируемых пациентов приверженность к медикаментозному лечению составила 85,5 %, что является достаточным для того, чтобы оценить медикаментозную терапию соответствующей стандартам лечения и клиническим рекомендациям. У 346 (из 1000) пациентов произошло хотя бы одно событие из перечисленных: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия или внеплановая коронарная реваскуляризация. В структуре сердечно-сосудистых событий преобладали нефатальные: 79 случаев нестабильной стенокардии, 26 – аортокоронарного шунтирования (АКШ), 104 – внеплановых чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), 30 – инсультов, 51 – повторных инфарктов миокарда. Ещё в течение года 86 человек умерли от кардиоваскулярных причин. У 30 человек произошло более одного сердечно-сосудистого события.

Поскольку инфаркт миокарда является частным проявлением атеросклероза, отражая его нестабильный период, то, безусловно, факторы риска атеросклеротического процесса будут оказывать воздействие и на отдаленный период после ОИМпСТ. В работе показано, что повторные неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение года после перенесенного ИМ ассоциируются с возрастом старше 65 лет ОШ 3,11 (ДИ 2,25–4,29); перенесенным ранее (до настоящего) ИМ: ОШ 1,55 (ДИ 1,17–2,05); сахарным диабетом 2 типа ОШ 2,30 (ДИ 1,46–3,61), ХБП свыше II стадии: ОШ 2,48 (ДИ 1,90–3,24) соответственно, многососудистым поражением коронарного русла: ОШ 2,16 (ДИ 1,57–2,96).

Из параметров, регистрируемых у больных ОИМпСТ при поступлении в клинику, важную роль в долгосрочном прогнозе сыграло наличие острой сердечной недостаточности Killip свыше II кл. ОШ 1,56, ДИ (1,01–2,44). Более значимой для прогноза отдаленных событий оказалась передняя локализация элевации сегмента ST на ЭКГ (ОШ 2,9 (1,7; 6,5) у мужчин и 2,6 (1,66; 5,12) у женщин). У ряда пациентов острое ишемическое ремоделирование миокарда переходило в хроническую стадию, что подтверждалось сохраняющейся ФВ ЛЖ менее 40 %, ассоциированной с неблагоприятными годовыми исходами: ОШ 2,5, ДИ (1,3–4,8).

Реперфузия, несомненно, оказывает влияние как на ближайший, так и на отдаленные исходы. Было выявлено, что на годовые исходы положительное воздействие оказывала первичная ЧТКА со стентированием стентами, покрытыми

лекарствами, в сравнении с фармакоинвазивной стратегией лечения, снижая суммарный сердечно-сосудистый риск: ОШ 0,668 (ДИ 0,366–0,776). Достоверной связи с полнотой реваскуляризации не получено, но в целом наблюдалась положительная тенденция в виде улучшения качества жизни, меньшего количества госпитализаций вследствие повторной ишемии, нарушений ритма, ухудшения течения ХСН в течение года после выписки.

Разработка калькулятора годового прогноза исходов острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ с персональными коэффициентами факторов риска. Для практикующего врача важно знать не только исход заболевания, но не менее важно моделировать, или влиять посильным образом на него. Следующим этапом настоящего диссертационного исследования явилось создание калькулятора годового прогноза острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ с персональными коэффициентами факторов риска.

Вначале была построена авторская математическая модель многофакторного прогнозирования. При этом по результатам предварительного анализа влияния различных факторов на исход были отобраны следующие 16 факторов: возраст; сроки поступления > 24 часов; ЧСС > 100 уд./мин при поступлении; АД < 100 мм рт. ст. при поступлении; креатинин крови при поступлении; острая сердечная недостаточность по классификации Т. Killip ≥ 2 класса; фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 40 %; первичная чрескожная транслюминарная баллонная ангиопластика со стентированием инфаркт-связанной артерии; фибрилляция предсердий; локализация ИМ; тропонин I; индекс массы тела; креатинфосфокиназа МВ (МВ КФК); глюкоза плазмы натощак перед выпиской; сахарный диабет (СД) 2-го типа; уровень высокочувствительного С-реактивного протеина (вчСРП).

Для установления количественных характеристик связи между этими факторами и исходом был выполнен корреляционный анализ данных (объем выборки составил 124 пациентов). Из 16 факторов значимую корреляцию с исходом имеют шесть следующих факторов (с указанием присвоенных им номеров переменных):

- X1 – возраст пациента;
- X2 – тахикардия при поступлении;
- X3 – фракция выброса левого желудочка;
- X4 – передняя локализация ИМ;
- X5 – уровень глюкозы плазмы крови натощак перед выпиской;
- X6 – вчСРП, измеренный при поступлении.

Вычисленные коэффициенты парной корреляции для этих факторов приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Вычисленные коэффициенты парной корреляции

у исходы	<i>у исходы</i>	<i>x1</i>	<i>x2</i>	<i>x3</i>	<i>x4</i>	<i>x5</i>	<i>x6</i>
	1	—	—	—	—	—	—
x1	0,295	1	—	—	—	—	—
x2	0,223	0,164	1	—	—	—	—
x3	0,289	0,081	-0,073	1	—	—	—
x4	0,246	0,140	-0,029	0,141	1	—	—
x5	0,248	0,213	0,112	0,101	0,234	1	—
x6	0,268	0,061	0,158	-0,072	0,164	0,076	1

Далее использован модуль РЕГРЕССИЯ статистического пакета SPSS (версия 22), позволяющей непосредственно вычислить оценки b_j (таблица 2).

Таблица 2 – Вычисленные коэффициенты уравнения регрессии

Коэффициент	Значение	P-величина коэффициента
b_0	-2,474	0,028
b_1	0,047	0,063
b_2	-0,389	0,061
b_3	-1,900	0,029
b_4	0,445	0,031
b_5	0,074	0,054
b_6	0,093	0,025

Вычисленные коэффициенты подставляются в формулу:

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{-[\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \beta_5 X_5 + \beta_6 X_6]}} \quad (1)$$

Далее, используя четырехпольную таблицу для расчета коэффициентов и характеристическую кривую (или ROC-кривую), вычислено, что построенная модель имеет коэффициенты: чувствительности 0,72, специфичности 0,69 и точности 0,69 и AUC-коэффициент 0,78, что говорит об адекватности построенной модели. Модель была проверена на независимой выборке из 80 человек (из базы данных выбывших пациентов кардиологического отделения РСЦ № 1 при ГБУЗ НСО «ГКБ № 1» за сентябрь 2019 г.) Фрагмент таблицы приведен на рисунке 2.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1										
2										
3										
4	Номер	у исходы	возр	ЧСС пост	ФВ 1	лок ИМ	глюк 1	CRP 1	Вероятность P(Z)	Прогнозируемый исход
5	1	1	67	0	0	2	6,72	143,91	1	1
6	2	0	41	0	0	1	7,63	1,44	0,16	0
7	3	1	54	0	0	2	5,92	26,12	0,82	1

Рисунок 2 – Фрагмент таблицы процессора Excel вычисления исходов в группе сравнения

Согласно этой проверке, чувствительность предлагаемого способа по прогнозированию неблагоприятных исходов составила 73 %, благоприятных исходов – 66 %.

Далее, несмотря на то, что построенное уравнение логистической регрессии позволяет достаточно точно прогнозировать исход, оно не вычисляет «индивидуальный» вклад каждого фактора в этот предсказанный исход. В связи с этим формула была подвергнута ряду математических преобразований: введено понятие суммированного влияния всех ФР данного пациента на исход, или функционал «тяжести факторов риска пациента» («функционал ТФРП»). Затем были введены «персональные коэффициенты факторов риска», которые отражают относительный вклад каждого ФР пациента в значение функционала ТФРП. Результатом всех этих преобразований явился «Персональный калькулятор больного», реализованный в табличном процессоре Excel. Ниже приведены соответствующие рисунки.

На рисунке 3 приведен фрагмент интерфейса для ввода значений 6 факторов, входящих в построенную регрессионную модель. В ячейках D1-D7 находятся коэффициенты модели и их НЕ НАДО ИЗМЕНЯТЬ.

На рисунке 4 приведен фрагмент интерфейса, в котором показаны результаты прогноза неблагоприятного исхода.

На рисунке 5 приведен фрагмент интерфейса, в котором показаны результаты вычислений персональных коэффициентов.

На рисунке 6 приведено графическое представление вычисленных персональных коэффициентов (включая возраст пациента).

На рисунке 7 приведено графическое представление вычисленных персональных коэффициентов (исключая возраст пациента).

	A	B	C	D	E	F	G
1			конст	-2,474			
2			VAR00002	,047	x1		
3			VAR00003(1)	-0,389	x2		
4			VAR00005(1)	-1,900	x3		
5			VAR00006	0,445	x4		
6			VAR00007	,074	x5		
7			VAR00008	0,093	x6		
8							
9		1	2	3	4	5	6
10		Возраст	ЧСС пост	ФВ	Лок ИМ	Глюкоза	CRP 1
11		61	0	0	2	5,2	3,71
12		Исходные данные для калькулятора (6 величин)					

Рисунок 3 – Фрагмент Excel для ввода исходных данных

			порог=	0,35
			Исход НЕ БЛАГОПРИЯТНЫЙ	
			Z(X)	P(Z)
			Y предск	
			-0,273	0,43
				1

Рисунок 4 – Фрагмент Excel для отображения результатов вычислений исхода

13					
14				Слагаемые	Персональные
				ТБП	коэффициенты
15	1	возр	2,867	2,867	0,419
16	2	ЧСС пост	-0,389	0,000	0,000
17	3	ФВ	-1,9	0,000	0,000
18	4	лок ИМ	0,89	2,152	0,315
19	5	Глюк	0,386	0,386	0,056
20	6	CRP1	0,34503	1,431	0,209
21			-0,275	6,836	1,000
22					
23					

Рисунок 5 – Фрагмент Excel для отображения результатов вычислений персональных коэффициентов

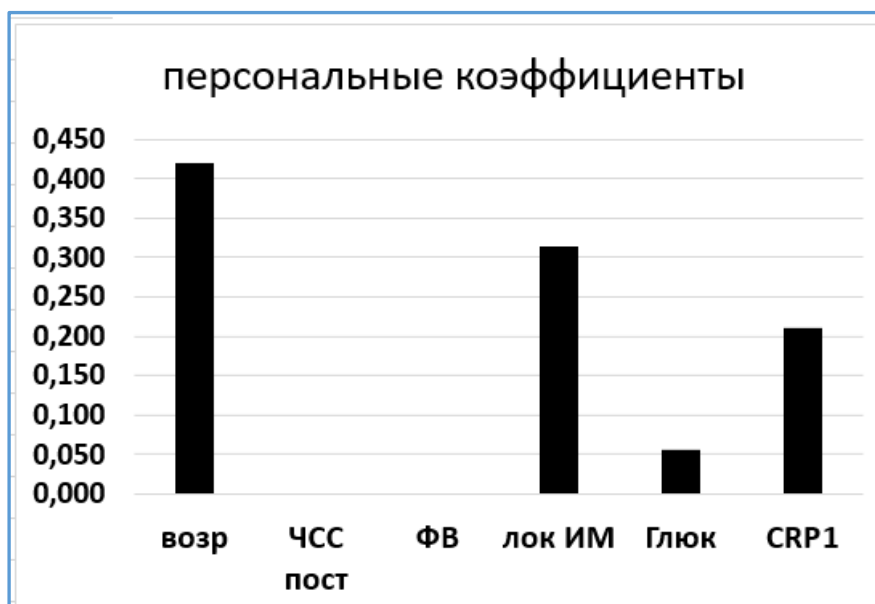


Рисунок 6 – Графическое представление персональных коэффициентов



Рисунок 7 – Графическое представление персональных коэффициентов

Из этих рисунков видно, что ввод данных и интерпретация результатов вычислений не будет представлять трудностей для обычных пользователей компьютера. Далее в работе проведено сравнение результатов прогноза по авторскому калькулятору с рискометрией по GRACE 2.0, выявлена низкая предсказательная способность GRACE 2.0: для высокого риска 55 %, а для промежуточного 25 % соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании подтверждена гипотеза о том, что инфаркт миокарда является неотъемлемой частью сердечно-сосудистого континуума, его острой формой, прогноз которого зависит не только от качества диагностики и лечения настоящего индексного события, но и учета множества других факторов. Наибольшее количество повторных сердечно-сосудистых событий происходит в течение первого года после перенесенного ИМ, поэтому разработанный автором подход оценки годовичного риска неблагоприятного исхода у этих больных с применением калькулятора прогноза с персональными коэффициентами факторов риска позволяет учесть вклад различных ФР в формирование исхода. Данный подход создает возможность моделирования и управления исходом, позволяя, таким образом, персонифицировано разрабатывать программы реабилитации и вторичной профилактики у этой категории пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный способ оценки годовичных исходов после перенесенного острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ с использованием калькулятора годового прогноза с персональными коэффициентами факторов риска обладает хорошим качеством (AUC-коэффициент равен 0,780), в то время как модель риска GRACE имеет низкую предсказательную способность для высокого риска 55 %, а для промежуточного 25 % соответственно.

2. Повторные неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение года после перенесенного ИМ ассоциируются с возрастом старше 65 лет ОШ 3,11 (ДИ 2,25–4,29); повторным ИМ: ОШ 1,55 (ДИ 1,17–2,05); сахарным диабетом 2 типа и ХБП свыше II стадии: ОШ 2,30 (ДИ 1,46–3,61) и ОШ 2,48 (ДИ 1,90–3,24) соответственно, многососудистым поражением коронарного русла: ОШ 2,16 (ДИ 1,57–2,96) и сниженной систолической функцией левого желудочка: ОШ 2,5, (ДИ 1,3–4,8).

3. Летальные исходы инфаркта миокарда зависят от возраста старше 65 лет ОШ: 2,9; 95 % ДИ: 1,8–4,9; $p = 0,003$), наличия ЧСС более 100/мин при поступлении, (ОШ: 1,4; 95 % ДИ: 1,05–2,37; $p = 0,044$), Killip 2 кл. и более (ОШ: 2,76; 95 % ДИ: 1,66–4,49; $p = 0,0001$), СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² (ОШ: 2,15; 95 % ДИ: 1,03–4,34; $p = 0,005$), передней локализации (ОШ: 1,97; 95 % ДИ: 1,05–2,66; $p = 0,031$).

4. Достоверная связь с фатальными госпитальными исходами установлена у пациентов с наличием трех или более сопутствующих заболеваний: АГ + СД2

типа + СКФ менее 60 мл/мин/1,73 кв. м (ОШ: 4,2; 95 % ДИ: 2,5–7,06; $p = 0,005$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендуется для клинического использования калькулятор годового прогноза перенесенного острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ с персональными коэффициентами факторов сердечно-сосудистого риска. Калькулятор применяется следующим образом: при поступлении в стационар у больного с диагностированным ОИМпST необходимо определить возраст, ЧСС, локализацию ИМ по ЭКГ, величину фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), концентрацию С-реактивного протеина, определенного высокочувствительным методом (концентрацию высокочувствительного С-реактивного протеина – вчСРП) в сыворотке крови, уровень глюкозы плазмы крови натощак перед выпиской; значения этих параметров подставляют в нижеприведенную формулу в следующем виде:

- возраст (X_1) указывают в виде количества полных лет пациента;
- при величине ЧСС у пациента (X_2) более 100 уд./мин значение X_2 указывают равным 1, при величине ЧСС менее 100 уд./мин – равным 0;
- при величине ФВ ЛЖ у пациента (X_3) менее 40 % значение X_3 указывают равным 1, при величине ФВ ЛЖ, большей или равной 40 % – равным 0;
- при передней локализации ИМ по ЭКГ (X_4) значение X_4 считают равным 1, при иной локализации – равным 0;
- уровень глюкозы плазмы крови натощак перед выпиской (X_5) учитывается в мМ/л;
- концентрация вчСРП (X_6) указывается в мг/дл.

Затем по формуле:

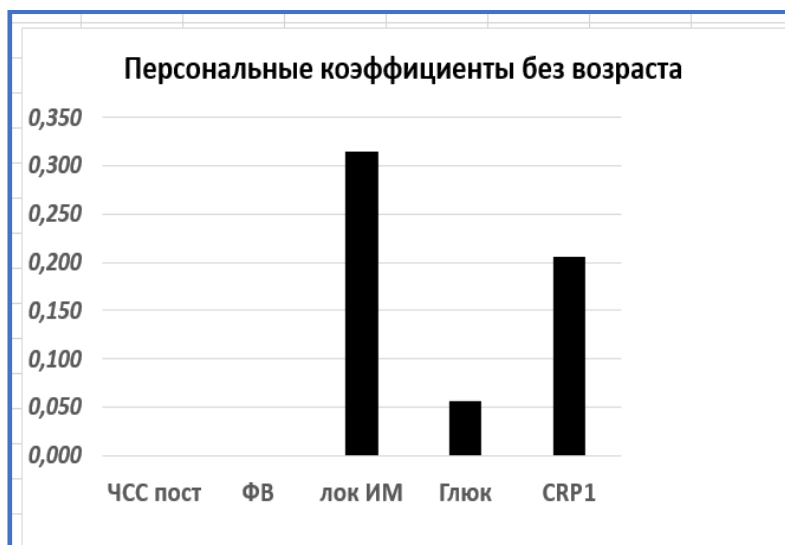
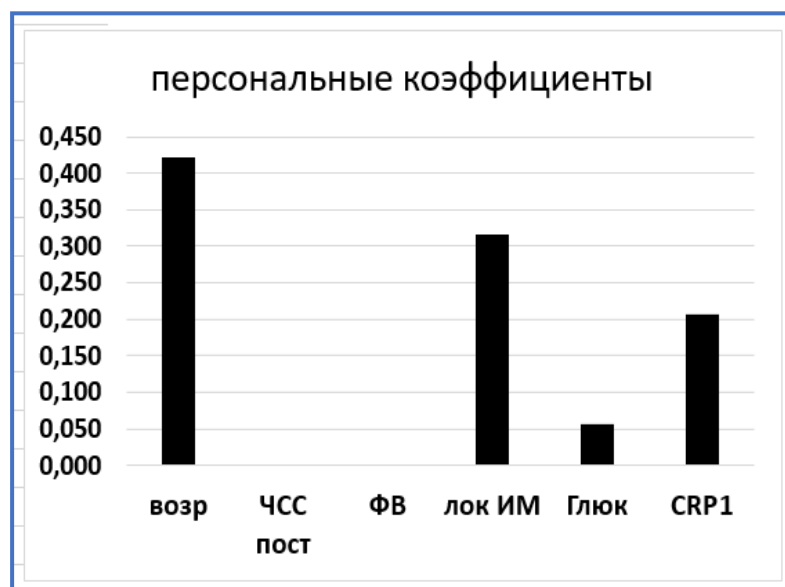
$$F(x) = 0.047x_1 + 0.462x_2 + 1.900x_3 + 0.878x_4 + 0.380x_5 + 0.312x_6 \quad (1)$$

вычисляют значение $F(X)$ и при величине $F(X)$, равной или превышающей 0,35 прогнозируют наступление у пациента какого-либо неблагоприятного исхода или их сочетания, а при величине $F(X)$ менее 0,35 прогнозируют отсутствие неблагоприятных исходов в течение охватываемого прогнозом периода.

Калькулятор позволяет вычислить также «персональные коэффициенты болезней, или факторов сердечно-сосудистого риска», которые отражают относительный вклад каждого ФР пациента в исход. Для эффективного применения на практике необходимо авторское программное обеспечение, разработанное и реализованное в табличном процессоре Excel и названное «Персональным

калькулятором годового прогноза больного, перенесшего ИМ». Заметим, что пользование калькулятором не требует специальных навыков и доступно для обычного пользователя ПК.

	порог=	0,35
Исход НЕ БЛАГОПРИЯТНЫЙ		
Z(X)	P(Z)	Y предск
-0,397	0,40	1



Определение больного в группу «неблагоприятного ожидаемого исхода» или «благоприятного ожидаемого исхода», а также учет вклада каждого ФР в формирование этого исхода должно привлечь повышенное внимание различных специалистов, а не только кардиологов и врачей общей практики. Данный подход позволит персонафицированно вести этого пациента, снизить сердечно-сосудистую смертность и улучшить качество жизни.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Прогнозирование отдаленных исходов острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ в реальной клинической практике / Н. Г. Ложкина, М. Х. Хасанова, Е. А. Стафеева [и др., в том числе **В. Б. Барбарич**] // **Современные проблемы науки и образования**. – 2018. – № 6. – С. 13.

2. Факторы пятилетнего прогноза у больных, перенесших острый коронарный синдром / Н. Г. Ложкина, М. Х. Хасанова, А. А. Толмачева, [и др., в том числе **В. Б. Барбарич**] // **Российский кардиологический журнал**. – 2018. – № 10. – С. 18–21.

3. Создание калькулятора годичного прогноза с персональными коэффициентами факторов риска после перенесенного острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / **В. Б. Барбарич**, Н. Г. Ложкина, А. А. Толмачева [и др.] // **Фундаментальная и клиническая медицина**. – 2020. – № 5 (2). – С. 48–59.

4. Факторы риска неблагоприятных исходов госпитального периода острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ / **В. Б. Барбарич**, Н. Г. Ложкина // **Пульс**. – 2020. – № 8. – С. 43–48.

5. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных 2017620717** Российская Федерация. Характеристики случаев острого коронарного синдрома и конечные точки госпитального и постгоспитального годового периода (г. Новосибирск): № 2017620452 : заявл. 15.12.2016 ; опубл. 04.07.2017 / Н. Г. Ложкина, М. Х. Хасанова, Е. А. Глебченко, Е. А. Найдена, С. А. Христо, А. Д. Куимов, **В. Б. Барбарич** ; заявитель и правообладатель ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ГБУЗ НСО ГКБ № 1. // Бюллетень «Программы для ЭВМ, базы данных и топологии интегральных микросхем». – 2017. – № 7.

6. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных 2018620508** Российская Федерация. Характеристика случаев кардиоэмболического и некардиоэмболического инсультов (г. Новосибирск): № 2018620187 : заявл. 16.02.2018 : опубл. 02.04.2018 / Н. Г. Ложкина, Б. М. Доронин, Т. Ф. Попова,

С. А. Христо, **В. Б. Барбарич**, А. А. Марущак ; заявитель и правообладатель ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ГБУЗ НСО ГКБ № 1 // Бюллетень «Программы для ЭВМ, базы данных и топологии интегральных микросхем». – 2018. – № 4.

7. Отдаленные прогнозы у пациентов при остром коронарном синдроме в сочетании с неклапанной фибрилляцией предсердий / Н. Г. Ложкина [и др., в том числе **В. Б. Барбарич**] // Российские дни сердца : материалы 6-го Международного образовательного форума. – Москва, 2018. – С. 183.

8. Прогностические факторы пятилетних исходов острого коронарного синдрома / Н. Г. Ложкина [и др., в том числе **В. Б. Барбарич**] // Российские дни сердца : материалы 6-го Международного образовательного форума. – Москва, 2018. – С. 224.

9. Маркеры неблагоприятного пятилетнего прогноза у пациентов, перенесших острый коронарный синдром / А. А. Толмачева [и др., в том числе **В. Б. Барбарич**] // X Российская (итоговая) научно-практическая конкурс-конференция с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна - 2019», посвященная 90-летию заслуженного деятеля науки РФ, профессора Марии Ильиничны Лосевой : материалы конференции. – Новосибирск, 2019. – С. 197–198.

10. Течение и ранние осложнения у больных с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа / А. А. Толмачева [и др., в том числе **В. Б. Барбарич**] // Персонализированная медицина и практическое здравоохранение : материалы VIII (XXVI) Национального конгресса эндокринологов. – Москва, 2019. – С. 51.

11. Частота госпитальных осложнений инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа / А. А. Толмачева [и др., в том числе **В. Б. Барбарич**] // Образовательный форум «Российские дни сердца-2019» : сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 313.

12. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и роль генетических маркеров при остром инфаркте миокарда и неклапанной фибрилляцией предсердий / А. А. Толмачева [и др., в том числе **В.Б. Барбарич**] // VIII Всероссийский съезд аритмологов : сборник тезисов. – Томск, 2019. – С. 196.

13. Полиморфизм RS2820315 гена LMOD1 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Н. Г. Ложкина [и др., в том числе **В. Б. Барбарич**] // Российский национальный конгресс кардиологов-2019 : сборник тезисов. – Екатеринбург, 2019. – С. 701.

14. Молекулярно-генетические предикторы пятилетних исходов больных, перенесших острый коронарный синдром / Н. Г. Ложкина [и др., в том числе **В. Б. Барбарич**] // Российский национальный конгресс кардиологов-2019 : сборник тезисов. – Екатеринбург, 2019. – С. 782.

Список сокращений и условных обозначений

АГ	– артериальная гипертония
АКШ	– аортокоронарное шунтирование
ДИ	– доверительный интервал
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМбпST	– инфаркт миокарда без подъема сегмента
ИМпST	– инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
КК, МВ КК	– креатинкиназа, МВ креатинкиназа
ОИМпST	– острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ОКСбпST	– острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента
ОКСпST	– острый коронарный синдром со стойким подъемом сегмента
ОШ	– отношение шансов
СД	– сахарный диабет
СН	– сердечная недостаточность
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФК	– функциональный класс
ФП	– фибрилляция предсердий
ФР	– факторы риска
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЧТКА	– чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография
ДИ	– доверительный интервал
ОШ	– отношение шансов