

Прогнозирование риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после эпизода острого коронарного синдрома на фоне сахарного диабета 2 типа

Никитина Е. А., Мелетев И. С., Соловьев О. В., Чичерина Е. Н.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России. Киров, Россия

Цель. Определение независимых предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД-2). На основании полученных результатов разработать модель по оценке прогноза в течение 12 мес. у пациентов с СД-2 после эпизода ОКС.

Материал и методы. В исследование включены 120 пациентов с СД-2, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии с ОКС в период с января 2016г по февраль 2017г. Всем пациентам проведено стандартное лабораторно-инструментальное обследование. Через 12 мес. после ОКС у пациентов с СД-2 оценена частота неблагоприятных ССС: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, экстренная хирургическая реваскуляризации миокарда. Дополнительно анализировали достижение комбинированной конечной точки (ККТ), включающей все перечисленные неблагоприятные исходы. Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа (n=34) — пациенты с зарегистрированными неблагоприятными ССС; 2 группа (n=86) — пациенты без ССС за период наблюдения. Факторы, связанные с возникновением ККТ, далее последовательно включали в логистическую регрессию для определения независимых предикторов развития неблагоприятных ССС. С целью прогнозирования развития ККТ у пациентов с ОКС и сопутствующим СД-2 строили логит-модель. Для характеристики модели проведен ROC-анализ.

Результаты. Установлены независимые факторы, ассоциированные с развитием неблагоприятных ССС в течение 12 мес. у пациентов с СД-2 после эпизода ОКС: средняя степень тяжести инфаркта

миокарда по Д.М. Аронову, гипертриглицеридемия, снижение variability ритма сердца (SDNN <80 мс), наличие сегментов коронарных артерий со значимыми стенозами в количестве ≥ 3 , отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда в остром периоде. На основании независимых факторов создана логит-модель прогнозирования неблагоприятных ССС в течение 12 мес. у пациентов с СД-2 после эпизода ОКС.

Заключение. Разработанная модель прогнозирования риска у пациентов с ОКС и СД-2 на основании доступных клинических и лабораторно-инструментальных данных позволяет определить вероятность развития неблагоприятных ССС в течение 12 мес.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, сахарный диабет 2 типа, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 01/10-2019

Рецензия получена 08/10-2019

Принята к публикации 12/11-2019



Для цитирования: Никитина Е. А., Мелетев И. С., Соловьев О. В., Чичерина Е. Н. Прогнозирование риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после эпизода острого коронарного синдрома на фоне сахарного диабета 2 типа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2357. doi:10.15829/1728-8800-2020-2357

Prediction of the long-term risk of adverse cardiovascular events after an episode of acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes

Nikitina E. A., Meletev I. S., Soloviev O. V., Chicherina E. N.

Kirov State Medical University. Kirov, Russia

Aim. To determine independent predictors of adverse cardiovascular events (ACE) and to develop a long-term (12 months) prognostic model after an episode of acute coronary syndrome (ACS) in patients with type 2 diabetes (T2D).

Material and methods. The study included 120 T2D patients hospitalized due to ACS in the period from January 2016 to February 2017. All patients underwent standard diagnostic tests. Twelve months after ACS, the incidence of ACE in T2D patients was assessed: cardiovascular mortality, myocardial infarction, emergency surgical revascularization. Additionally, we analyzed composite endpoint (CEP), including all of the adverse outcomes listed. Patients were divided

into 2 groups: group 1 (n=34) — patients with ACE; group 2 (n=86) — patients without ACE. Factors associated with the CEP were then included in the logistic regression to determine independent predictors of ACE. In order to predict the development of CEP in patients with ACS and T2D, a logit model was created. To process the model, a ROC analysis was performed.

Results. Independent factors associated with ACE for 12 months in T2D patients after an ACS were established: MI of moderate severity (D. M. Aronov classification); hypertriglyceridemia; decreased heart rate variability (SDNN<80 ms); segments with significant coronary stenosis in the amount of ≥ 3 ; no surgical revascularization during acute MI. Based

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nikitinae1991@mail.ru

Тел.: +7 (953) 687-18-44

[Никитина Е. А.* — ассистент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7316-3252, Мелетев И. С. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-2712-8162, Соловьев О. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-2590-9283, Чичерина Е. Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-9208-1431].

on independent factors, a logit model was developed for assessing 12-month risk of ACE in T2D patients after an ACS.

Conclusion. The developed risk prediction model for T2D patients after ACS, based on accessible diagnostic tests, allows to determine the probability of ACE within 12 months.

Key words: acute coronary syndrome, type 2 diabetes, prognosis.

Relationships and Activities: none.

Nikitina E. A. * ORCID: 0000-0002-7316-3252, Meletev I. S. ORCID: 0000-0003-2712-8162, Soloviev O. V. ORCID: 0000-0002-2590-9283, Chicherina E. N. ORCID: 0000-0001-9208-1431.

*Corresponding author: nikitinae1991@mail.ru

Received: 01/10-2019

Revision Received: 08/10-2019

Accepted: 12/11-2019

For citation: Nikitina E. A., Meletev I. S., Soloviev O. V., Chicherina E. N. Prediction of the long-term risk of adverse cardiovascular events after an episode of acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2357. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2357

ВРС — вариабельность ритма сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, КАГ — коронарная ангиография, ККТ — комбинированная конечная точка, КШ — коронарное шунтирование, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПН — липопротеиды низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ОХС — общий холестерин, ПКА — правая коронарная артерия, СД — сахарный диабет, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СМ-ЭКГ — суточное электрокардиографическое мониторирование, ССС — сердечно-сосудистые события, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Введение

Одной из актуальных проблем современной медицины является пандемия неинфекционных заболеваний, среди которых наиболее распространены сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет (СД). Зачастую СД рассматривается как сердечно-сосудистое заболевание, поскольку подавляющее большинство пациентов с СД (до 80%) умирает от сердечно-сосудистых осложнений [1]. Хорошо известно, что СД является частым спутником острого коронарного синдрома (ОКС). По данным международных регистров ОКС распространенность СД при ОКС составляет от 22 до 65% [2]. СД 2 типа (СД-2) — хорошо изученный, независимый предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с ОКС. Наличие СД при ОКС увеличивает частоту госпитальной летальности и сердечно-сосудистой смертности в отдаленном периоде, что подтверждается результатами крупных исследований и метаанализов [3, 4]. С целью снижения смертности при ОКС у пациентов с СД-2 активно изучаются факторы, оказывающие влияние на риск развития неблагоприятных исходов. В проведенных ранее исследованиях показана неблагоприятная прогностическая роль таких факторов, как возраст, выраженная сопутствующая патология, снижение фракции выброса левого желудочка, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), наличие ишемических изменений на электрокардиограмме (ЭКГ), многососудистое поражение коронарного русла и т.д. [5, 6]. В настоящее время научный интерес представляет разработка прогностических моделей неблагоприятных исходов у пациентов с СД-2 после эпизода ОКС на основе доступных лабораторных и инструментальных показателей, что может позволить уже на госпитальном этапе корректировать план лечебно-диагностических мероприятий.

Целью представленного исследования явилось определение независимых предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с ОКС в сочетании с СД-2 и на основа-

нии полученных результатов разработка модели по оценке прогноза в течение 12 мес. у пациентов с СД-2 после эпизода ОКС.

Материал и методы

В исследование включены 120 пациентов с СД-2, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии неинвазивного сосудистого центра КОГКБУЗ “Центр кардиологии и неврологии” с направительным диагнозом “острый коронарный синдром” в период с января 2016г по февраль 2017г. Из 120 пациентов нестабильная стенокардия была диагностирована у 59 (49,2%), инфаркт миокарда (ИМ) — у 61 (50,8%) больных. До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздрава России (20 ноября 2015г, протокол № 14). Критериями включения в исследование явились: возраст пациентов в диапазоне 40-75 лет, наличие диагностированных нестабильной стенокардии, ИМ без подъема сегмента ST или ИМ с подъемом сегмента ST, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения явились: СД 1 типа, фибрилляция предсердий, полная блокада левой ножки пучка Гиса, атриовентрикулярные блокады 2 и 3 степеней, гемодинамически значимые врожденные или приобретенные пороки сердца, тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, тяжелая и среднетяжелая анемия, тяжелая печеночная или почечная недостаточность, онкологические заболевания, аутоиммунные и системные воспалительные болезни, психические расстройства. Помимо стандартных общеклинических показателей, всем пациентам определяли показатели липидного обмена: общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин (ХС) липопротеинов высокой (ЛВП) и низкой плотности (ЛПН), углеводного обмена: глюкоза плазмы крови, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), уровень креатинина, рассчитывали СКФ по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Степень тяжести ИМ определяли по классификации Аронова Д. М. (2014г) [7]. Всем пациентам на 1-2 сут. госпитализации проведено эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование (аппарат Vivid Pro, США) по стандартной методике и из стандартных доступов. На 10-14 сут. госпитализации выполнено суточное электрокардиографическое

Таблица 1

Общая клинико-лабораторная характеристика пациентов с ОКС и СД-2

Показатель	Значение
Возраст, лет (M±SD)	63,1±7,4
Мужчины, n (%)	49 (40,8)
ИМТ, кг/м ² , Me [Q ₁ ; Q ₃]	30,9 [27; 34]
САД, мм рт.ст., Me [Q ₁ ; Q ₃]	140 [130; 150]
ДАД, мм рт.ст., Me [Q ₁ ; Q ₃]	80 [80; 90]
ЧСС, уд./мин, Me [Q ₁ ; Q ₃]	75 [68; 88]
ОХС, ммоль/л, Me [Q ₁ ; Q ₃]	5,4 [4,5; 6,5]
ХС ЛНП, ммоль/л, Me [Q ₁ ; Q ₃]	2,98 [2,29; 3,57]
ХС ЛПВ, ммоль/л, Me [Q ₁ ; Q ₃]	0,9 [0,98; 1,30]
ТГ, ммоль/л, Me [Q ₁ ; Q ₃]	2,1 [1,2; 3,1]
Креатинин, мкмоль/л, Me [Q ₁ ; Q ₃]	84 [68; 101]
СКФ по СКД-ЕР1, мл/мин/1,73 м ² , Me [Q ₁ ; Q ₃]	73 [56; 90]
Глюкоза, ммоль/л, Me [Q ₁ ; Q ₃]	7,2 [5,0; 9,8]
HbA _{1c} , %, Me [Q ₁ ; Q ₃]	7,5 [6,5; 8,5]

Примечание: данные представлены в виде числа больных (%) или медианы (25-й процентиль, 75-й процентиль). ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

мониторирование (СМ-ЭКГ) (аппарат Миокард-Холтер, Швейцария). Проводили оценку показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) согласно существующим рекомендациям [8].

С целью проведения коронарной ангиографии (КАГ) (аппарат Philips Allura 2000 и GE Innova 3100 IQ, США) и возможной реваскуляризации миокарда все пациенты, включенные в исследование, были переведены в региональный сосудистый центр КОГБУЗ “Кировская областная клиническая больница”. По результатам КАГ атеросклероз коронарных артерий (КА) считался значимым при наличии стеноза >50% хотя бы одной КА, многососудистым поражение КА считалось при наличии значимого атеросклероза ≥2 КА. Чрескожные коронарные вмешательства или коронарное шунтирование (КШ) в остром периоде ОКС были выполнены у 56 (46,7%) из 120 пациентов. Такой процент хирургической реваскуляризации миокарда в подавляющем большинстве случаев был связан с отказом пациентов от оперативного лечения, поскольку в данной когорте больных СД-2 по результатам КАГ определялись показания к КШ.

Ведение ОКС осуществлялось в полном соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов (2015, 2017гг) [4, 9].

Через 12 мес. после эпизода ОКС анализировали частоту неблагоприятных ССС: сердечно-сосудистая смерть, ИМ, экстренная хирургическая реваскуляризация миокарда (по поводу нестабильной стенокардии или ИМ). Эти данные были получены у всех 120 включенных в исследование пациентов при плановых визитах или путем телефонного интервьюирования их или их родственников. Дополнительно оценивали достижение комбинированной конечной точки (ККТ), включившей сердечно-сосудистую смерть и/или ИМ и/или экстренную хирургическую реваскуляризацию миокарда. В зависимости от развития неблагоприятных ССС пациенты были разделе-

Таблица 2

ССС у пациентов с СД-2 в течение 12 мес. после эпизода ОКС

Показатель	Пациенты с ОКС и СД-2, (n=120)
Экстренная хирургическая реваскуляризация, n (%)	28 (23,3)
Нефатальный ИМ, n (%)	5 (4,2)
Сердечно-сосудистая смерть, n (%)	3 (2,5)
Смерть от любых причин, n (%)	3 (2,5)
ККТ, n (%)	34 (28,3)

Примечание: все случаи сердечно-сосудистой смерти были обусловлены развитием ИМ.

ны на две группы: первая группа — 34 пациента с зарегистрированными неблагоприятными ССС, вторая группа — 86 пациентов без ССС за период наблюдения.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием программы “Statistica for Windows 10.0”. Оценка распределения проведена с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При анализе материала рассчитывались M±SD (M — среднее значение, SD — стандартное отклонение) при параметрическом распределении и Me [Q₁-Q₃] (Me — медиана, Q₁-Q₃ — 25-й и 75-й процентиля) в случае непараметрического распределения. Качественные данные выражались в виде частот (n) и долей (%). На основании критерия χ² Пирсона определены факторы, ассоциированные с достижением ККТ. Эти факторы были исследованы с помощью однофакторного и многофакторного регрессионного анализа. С целью прогнозирования риска развития ККТ применяли модель бинарной логистической регрессии, в виде:

$$p = \frac{e^Y}{1 + e^Y},$$

где p — вероятность того, что событие произойдет, e — основание натурального логарифма, Y — уравнение регрессии, вычисляемое по формуле:

$$Y = b_0 + b_1x_1 + \dots + b_mx_m,$$

где b₀ — константа, b₁ — коэффициенты, вычисленные методом логистической регрессии, x₁ — значения независимых признаков-факторов.

Для оценки значимости полученной модели использовали метод ROC-кривых (Receiver Operator Characteristic), по которому определяли точку разделения, диагностическую чувствительность и диагностическую специфичность. Рассчитывали значение площади под ROC-кривой с целью оценки диагностической эффективности модели. Проверка значимости модели и ее параметров проводилась на уровне значимости p<0,05.

Результаты

В таблице 1 представлены исходные характеристики исследуемых пациентов. Данную когорту пациентов отличала высокая распространенность ожирения (58%), артериальной гипертензии (100%), болезнью периферических артерий (26%), хронической болезни почек (42%). Нарушение липидного

Таблица 3

Взаимосвязь оцениваемых показателей и неблагоприятных исходов

Показатель	С ККТ (n=34)	Без ККТ (n=86)	p
Клинико-anamnestические данные			
Мужчины, n (%)	13 (38,2)	36 (41,9)	0,874
Возраст ≥60 лет, n (%)	23 (67,6)	57 (66,3)	0,943
Артериальная гипертензия, n (%)	34 (100)	85 (98,8)	0,629
ПИКС, n (%)	16 (47,1)	37 (43)	0,844
Инсульт, n (%)	3 (8,8)	10 (11,6)	0,905
Болезнь периферических артерий, n (%)	7 (20,6)	24 (27,9)	0,553
Хроническая болезнь почек, n (%)	5 (14,7)	9 (10,5)	0,736
Избыточная масса тела/ожирение (ИМТ >25 кг/м ²), n (%)	31 (91,2)	77 (89,5)	0,946
Степень тяжести ИМ по Аронову Д. М. (2014г)			
Легкая степень, n (%)	14 (41,2)	20 (23,3)	0,082
Средняя степень, n (%)	15 (44,1)	19 (22,1)	0,029
Лабораторные показатели			
Гиперхолестеринемия (ХС ЛНП >1,8 ммоль/л и/или ОХС >4,5 ммоль/л), n (%)	31 (91,2)	74 (86)	0,646
Гипертриглицеридемия (ТГ ≥1,7 ммоль/л), n (%)	24 (70,6)	37 (43)	0,012
Результаты КАГ			
Многососудистое поражение КА, n (%)	29 (85,3)	34 (39,5)	<0,001
Количество сегментов КА со значимыми стенозами ≥3, n (%)	16 (47,1)	17 (19,8)	0,005
Значимое стенозирование проксимального сегмента ПКА, n (%)	24 (70,6)	28 (32,5)	<0,001
Показатели ЭхоКГ			
Дилатация левого желудочка, КДР ЛЖ >56 мм, n (%)	2 (5,9)	2 (2,3)	0,679
Дилатация ЛП >41 мм, n (%)	24 (70,6)	43 (48,8)	0,051
ГЛЖ, n (%)	ИММЛЖ >115 г/м ² (м)	52 (60,5)	0,584
	ИММЛЖ >95 г/м ² (ж)	39	
Показатели СМ-ЭКГ			
SDNN <100 мс, n (%)	22 (64,7)	58 (67,4)	0,943
<80 мс, n (%)	10 (29,4)	7 (8,1)	0,007
Хирургическая реваскуляризация миокарда			
ЧКВ госпитально, n (%)	5 (14,7)	24 (27,9)	0,199
КШ госпитально, n (%)	4 (11,8)	23 (26,7)	0,126
Отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда на госпитальном этапе, n (%)	25 (73,5)	39 (45,3)	0,010

Примечание: данные представлены в виде числа больных (%) или медианы (25-й процентиль, 75-й процентиль). ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, м — мужчины, ж — женщины.

обмена (уровень ОХС >4,5 ммоль/л, ХС ЛПН >1,8 ммоль/л) выявлено у большинства пациентов (92%). Частота ССС в течение 12 мес. после эпизода ОКС у пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 2.

С целью определения факторов, оказывающих существенное влияние (уровень значимости $p < 0,05$) на развитие неблагоприятных исходов (достижение ККТ) изучались анамнестические данные, сопутствующая патология, лабораторные показатели при госпитализации, ЭхоКГ и СМ-ЭКГ показатели, данные КАГ, локализация поражений КА, вид хирургической реваскуляризации миокарда, проведенной в остром периоде. Полученные результаты сравнительного анализа выявили достоверные различия между группами пациентов с ККТ и без нее по ряду факторов (таблица 3).

Факторы, связанные с возникновением ККТ (уровень значимости $p < 0,05$), были исследованы с помощью логистической регрессии. Проведенный однофакторный анализ выявил факторы, ассоциированные с неблагоприятным годовым прогнозом пациентов с ОКС и СД-2, которыми явились: многососудистое поражение КА, наличие сегментов КА со значимыми стенозами в количестве ≥ 3 , значимое стенозирование проксимального сегмента правой коронарной артерии (ПКА), средняя степень тяжести ИМ по Аронову Д. М. (2014г), гипертриглицеридемия, снижение вариабельности ритма сердца (SDNN <80 мс), отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда, выполненной на госпитальном этапе (таблица 4).

Многофакторный логистический регрессионный анализ выявил наиболее значимую совокуп-

Таблица 4

Однофакторный анализ для факторов, влияющих на развитие ККТ у пациентов с ОКС и СД-2

Показатель	В	χ^2 Вальда	р	ОШ (95% ДИ)
Многососудистое поражение КА	1,96	15,4	<0,001	7,13 (2,64-19,2)
Сегменты КА со значимыми стенозами ≥ 3	1,63	13,9	<0,001	5,14 (2,15-12,2)
Значимое стенозирование проксимального сегмента ПКА	1,60	13,2	<0,001	4,97 (2,0-11,9)
Средняя степень тяжести ИМ по классификации Аронова Д. М. (2014г)	1,78	13	<0,001	5,98 (2,24-15,9)
Гипертриглицеридемия ТГ >1,7 ммоль/л	1,63	11,6	<0,001	5,11 (1,98-13,1)
SDNN <80 мс	1,54	8,06	0,004	4,70 (1,59-13,8)
Отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда на госпитальном этапе	1,20	7,37	0,006	3,34 (1,38-8,1)

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

Таблица 5

Многофакторный анализ для факторов, влияющих на развитие ККТ у пациентов с ОКС и СД-2

Показатель	В	χ^2 Вальда	р	ОШ (95% ДИ)
Гипертриглицеридемия ТГ >1,7 ммоль/л	1,82	8,88	0,002	6,21 (1,84-20,9)
SDNN <80 мс	1,87	5,97	0,014	6,52 (1,42-29,8)
Средняя степень тяжести ИМ по классификации Аронова Д. М. (2014г)	2,18	8,08	0,004	8,92 (1,94-41,0)
Многососудистое поражение КА	0,53	0,69	0,405	1,71 (0,47-6,18)
Сегменты КА со значимыми стенозами ≥ 3	1,68	6,69	0,009	5,38 (1,48-19,5)
Отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда в госпитальном этапе	1,56	7,81	0,005	4,80 (1,57-14,5)
Значимое стенозирование проксимального сегмента ПКА	0,87	2,47	0,115	2,39 (0,79-7,16)

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

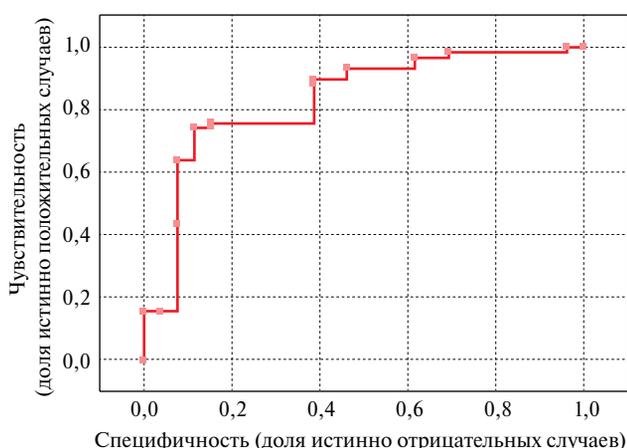


Рис. 1 ROC-кривая чувствительности и специфичности модели.

ность предикторов неблагоприятного годового прогноза у пациентов с ОКС и СД-2. Ими оказались гипертриглицеридемия, снижение ВРС (SDNN <80 мс), средняя степень тяжести ИМ по Аронову Д. М. (2014г), наличие сегментов КА со значимыми стенозами в количестве ≥ 3 , отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда на госпитальном этапе. Многососудистое поражение КА и значимое стенозирование проксимального сегмента ПКА превышают уровень значимости, поэтому не являются статистически значимыми факторами (таблица 5).

С целью прогнозирования риска развития ККТ у пациентов с ОКС и сопутствующим СД-2 представлялось целесообразным построить модель логи-

стической регрессии (логит-модель). В качестве результативной выбрана бинарная переменная ККТ, включившая развитие смертельного исхода и/или ИМ и/или реваскуляризацию миокарда в течение 12 мес. после эпизода ОКС. В качестве независимых переменных выбраны факторы, ассоциированные с достижением ККТ, полученные с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа. Фактор “средняя степень тяжести ИМ” по классификации Аронова Д. М. (2014г) в модель не включался в виду многокомпонентности и сложности. Построена модель вида:

$$p = \frac{e^Y}{1 + e^Y},$$

где p — коэффициент прогнозирования ККТ, e — экспонента от Y , Y — коэффициент множественной регрессии, рассчитываемый по формуле:

$$Y = -4,293 + 2,097x_1 + 2,069x_2 + 1,653x_3 + 2,171x_4,$$

Для факторов: x_1 — гипертриглицеридемия (ТГ >1,7 ммоль/л), x_2 — SDNN ≤ 80 мс, x_3 — отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда на госпитальном этапе, x_4 — наличие сегментов КА со значимыми стенозами в количестве ≥ 3 . Если $p > 0,37$, то риск развития отдаленных неблагоприятных ССС после ОКС высокий, если $p < 0,37$, то низкий. Модель отличала высокая статистическая значимость — критерий $\chi^2 = 49,038$ при $p < 0,001$.

Прогностическая способность полученной модели была оценена с помощью ROC-кривой, которая изображена на рисунке 1. Площадь под

ROC-кривой составила $0,857 \pm 0,027$ (95% доверительный интервал $0,757-0,911$, $p < 0,001$). Для определения оптимального порога отсечения выбрали критерий максимальной чувствительности и специфичности. При пороге отсечения p , равном $0,37$, диагностическая чувствительность составила 88%, диагностическая специфичность 66%.

Таким образом, разработанная логистическая модель позволяет у пациентов с СД-2 прогнозировать риск развития неблагоприятных ССС после ОКС в течение 12 мес.

Обсуждение

Международными и национальными регистрами подтверждается независимая предикторная роль СД-2 в оценке риска развития неблагоприятных ССС у пациентов с ОКС [2, 4], в т.ч. после инвазивных вмешательств. В недавно проведенном крупном метаанализе Koskinas KS, et al. (2016), с включением 6081 пациента, из них 1310 больных СД-2, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству, частота наступления сердечно-сосудистой смерти в течение двух лет наблюдения была выше у пациентов с СД в сравнении с больными без СД — $4,4$ vs $2,2\%$ ($p < 0,001$) [10]. Это исследование подтверждает необходимость поиска новых методов и средств, позволяющих снизить риск неблагоприятных ССС у пациентов с СД-2 после эпизода ОКС.

В ходе проведенного исследования определены независимые предикторы, ассоциированные с развитием неблагоприятных ССС у пациентов с СД-2 в течение 12 мес. после эпизода ОКС: наличие сегментов КА со значимыми стенозами в количестве ≥ 3 , гипертриглицеридемия, снижение ВРС (SDNN < 80 мс), отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда на госпитальном этапе. Полученные данные дополняют результаты отечественного исследования, выполненного в 2017г [11] с участием 415 пациентов, в т.ч. 80 пациентов с СД-2, где независимыми предикторами неблагоприятного исхода в течение 12 мес. были снижения фракции выброса левого желудочка $< 50\%$, уровень эндотелина-1 $> 0,87$ фмоль/л и мультифокальный атеросклероз.

Результаты проведенной работы частично соответствуют данным крупного рандомизированного

исследования Savonitto S, et al. (2018) с участием 7226 пациентов с ОКС и СД-2, в котором предикторами неблагоприятного исхода оказались пожилой возраст, ИМ в анамнезе, предшествующее КШ, отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда в остром периоде, повышенный уровень натрийуретического пептида и HbA_{1c} [12].

Многие разработанные модели оценки прогноза при ОКС и СД-2 требуют включения высокоточных лабораторных параметров (интерлейкины, фактор некроза опухоли- α , растворимый лиганд CD40 [13], натрийуретический пептид В типа, N-концевой пропептид натрийуретического гормона [14]) с использованием дорогостоящих методов определения, что затрудняет их применение в повседневной практике кардиологических отделений. В представленном исследовании построена логит-модель, позволяющая на госпитальном этапе оценить риск развития неблагоприятных ССС у пациентов с СД-2 после эпизода ОКС в течение последующих 12 мес. Данная модель показала высокую чувствительность и диагностическую точность в прогнозировании неблагоприятных ССС у пациентов с ОКС и сопутствующим СД-2. Несомненным достоинством полученной модели является доступность определения входящих в нее клинических и лабораторно-инструментальных параметров и возможность применения в рутинной практике кардиологических отделений, оказывающих помощь пациентам с ОКС.

Заключение

Полученную логит-модель с использованием доступных параметров (гипертриглицеридемия, снижение ВРС, отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда на госпитальном этапе, количество сегментов КА со значимыми стенозами) можно использовать для оценки отдаленного прогноза у пациентов с ОКС и СД-2. Она обладает высокой чувствительностью (88%) и точностью (84%).

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

Литература/References

- Garganeva AA, Kuzheleva EA, Borel KN, et al. Diabetes mellitus type 2 and acute myocardial infarction: prognostic options for interaction in patients of different age groups. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(2):105-12. (In Russ.) Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Борель К.Н. и др. Сахарный диабет 2 типа и острый инфаркт миокарда: прогностические варианты взаимодействия у пациентов разных возрастных групп. *Сахарный диабет*. 2018;21(2):105-12. doi:10.14341/DM8828.
- Lettingo M, Andell P, Zeymer U, et al. Diabetic patients with acute coronary syndromes in contemporary European registries: characteristics and outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3(4):198-213. doi:10.1093/ehjcvp/pvw049.
- Eriikh AD, Gratsianskii NA. Acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus: analysis of Russian hospital care. *Diabetes Mellitus*. 2012;15(2):27-31. (In Russ.) Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Острый коронарный синдром у больных сахарным диабетом: реальная практика российских стационаров (по результатам регистра RECORD). *Сахарный диабет*. 2012;15(2):27-37. doi:10.14341/2072-0351-5515.

4. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
5. Berns SA, Zakharova VA, Shmidt EA, et al. Prognostic value of the cardiac fraction of fatty acid binding protein in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome with concomitant type 2 diabetes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;18(3):30-4. (In Russ.) Бернс С.А., Захарова В.А., Шмидт Е.А. и др. Прогностическая роль сердечной фракции белка, связывающего жирные кислоты, у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(3):30-4. doi:10.15829/1728-8800-2019-3-30-34.
6. Katz P, Leiter LA, Mellbin L, et al. The clinical burden of type 2 diabetes in patients with acute coronary syndromes: prognosis and implications for short- and long-term management. *Diab Vasc Dis Res*. 2014;11(6):395-409. doi:10.1177/1479164114546854.
7. Bubnova MG, Barbarash OL, Doletsky AA, et al. Acute ST elevation myocardial infarction: aftercare and secondary prevention. National Russian guidelines. *Russ J Cardiol*. 2015;(1):6-52. (In Russ.) Бубнова М.Г., Барбараш О.Л., Долецкий А.А. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(1):6-52. doi:10.15829/1560-4071-2015-1-6-52.
8. Makarov LM, Komolyatova VN, Kupriyanova OA, et al. National Russian guidelines on application of the methods of holter monitoring in clinical practice. *Russ J Cardiol*. 2014;(2):6-71. (In Russ.) Макаров Л.М., Комолатова В.Н., Куприянова О.О. и др. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(2):6-71. doi:10.15829/1560-4071-2014-2-6-71.
9. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016;37:267-315. doi:10.11714/2464.25804.
10. Koskinas KC, Siontis G, Piccolo R, et al. Impact of diabetic status on outcomes after revascularization with drug-eluting stents in relation to coronary artery disease complexity patient-level pooled analysis of 6081 patients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e003255. doi:10.1161/circinterventions.115.003255.
11. Golikov AP, Berns SA, Stryuk RI, et al. Prognostic factors in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome concurrent with type 2 diabetes mellitus (according to the results of the registry). *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017;3:65-71. (In Russ.) Голиков А.П., Бернс С.А., Стрюк Р.И. и др. Факторы прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (по результатам регистра). *Терапевтический архив*. 2017;3:65-71.
12. Savonitto S, Morici N, Nozza A, et al. Predictors of mortality in hospital survivors with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndromes. *Diab Vasc Dis Res*. 2018;15(1):14-23. doi:10.1177/1479164117735493.
13. Shlyk IF, Sidorov RV, Eliseev DN, et al. Markers of the pathogenesis of acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus in predicting distant adverse outcome. *Bulletin of Pirogov national medical and surgical centre*. 2016;11(4):69-72. (In Russ.) Шлык И.Ф., Сидоров Р.В., Елисеев Д.Н. и др. Маркеры патогенеза острого коронарного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в прогнозировании отдаленного неблагоприятного исхода. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2016;11(4):69-72.
14. Wolsk E, Claggett B, Pfeffer MA, et al. Role of B-type natriuretic peptide and N-terminal prohormone BNP as predictors of cardiovascular morbidity and mortality in patients with a recent coronary event and type 2 diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6):e004743. doi:10.1161/JAHA.116.004743.