

Зафираки В. К.¹, Скалецкий К. В.², Намитоков А. М.²,
Шульженко Л. В.^{1,2}, Космачева Е. Д.^{1,2}, Першуков И. В.^{3,4}

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Краснодар, Россия

² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая
больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского» Минздрава РФ, Краснодар, Россия

³ Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

⁴ ГБУЗ «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж, Россия

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

<i>Цель</i>	Выявить независимые предикторы серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после выполнения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и построить математическую модель для предсказания прогноза.
<i>Материалы и методы</i>	Дизайн: проспективное когортное исследование. В исследование были включены 254 больных ИБС с сопутствующей ХОБЛ после выполнения ЧКВ (у 119 ЧКВ – по поводу острого коронарного синдрома, у 135 – плановое ЧКВ). Длительность наблюдения – до 36 мес. Комбинированная конечная точка включала сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, инсульт либо повторную незапланированную реваскуляризацию миокарда. Для выявления предикторов комбинированной конечной точки и построения математической модели применяли регрессию Кокса с пошаговым включением переменных.
<i>Результаты</i>	Выявлены следующие независимые предикторы серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: количество стенозов основных ветвей коронарных артерий, лодыжечно-плечевой индекс, скорость клубочковой фильтрации, возраст, дистанция, пройденная в тесте шестиминутной ходьбы, фенотип ХОБЛ с частыми обострениями (ЧОБ), функциональная остаточная емкость легких (ФОЕ). Построенная на основе регрессии Кокса математическая модель для предсказания серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий имеет чувствительность 75% и специфичность 81%.
<i>Заключение</i>	Частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ в отдаленный период после проведения ЧКВ зависит не только от традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, но и от таких характеристик самой ХОБЛ, как фенотип с ЧОБ, а также ФОЕ, характеризующей легочную гиперинфляцию. Для оценки вероятности наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после выполнения ЧКВ у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ может применяться предложенная математическая модель на основе регрессии Кокса.
<i>Ключевые слова</i>	Ишемическая болезнь сердца; чрескожные коронарные вмешательства; хроническая обструктивная болезнь легких; серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события; независимые предикторы; математическая модель
<i>Для цитирования</i>	Zafiraki V.K., Skaletsky K.V., Namitokov A.M., Shulzhenko L.V., Kosmacheva E.D., Pershukov I.V. Prediction of long-term adverse cardiovascular events after percutaneous coronary interventions in patients with coronary artery disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(5):115–122. [Russian: Зафираки В.К., Скалецкий К.В., Намитоков А.М., Шульженко Л.В., Космачева Е.Д., Першуков И.В. Прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после чрескожных коронарных вмешательств у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких. <i>Кардиология</i> . 2020;60(5):115–122]
<i>Автор для переписки</i>	Першуков Игорь Викторович. E-mail: cardio.ru@gmail.com

Изучение влияния коморбидных заболеваний на отдаленный прогноз при острых и хронических коронарных синдромах на сегодняшний день представляет собой одно из самых востребованных направлений клинической медицины, которое имеет непосредственный выход в клиническую практику.

Такие частые сочетания коморбидных заболеваний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет (СД), ИБС и хроническая болезнь почек (ХБП), ИБС и артериальная гипертензия (АГ) к настоящему времени достаточно изучены, в том числе в прогностическом аспекте. Поэтому перечисленные заболевания включены в математические модели для расчета сердечно-сосудистых рисков, а вопросы ведения коронарных больных с коморбидной патологией выделены в специальные разделы Европейских рекомендаций по острым и хроническим коронарным синдромам [1, 2]. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается распространенным заболеванием, роль которого достаточно редко учитывают в проспективных исследованиях по изучению сердечно-сосудистого прогноза из-за методических особенностей, свойственных большинству таких исследований: для верификации диагноза ХОБЛ спирометрия почти не используется, поэтому случаи субклинической ХОБЛ обычно остаются не диагностированными.

В связи с этим нерешенной задачей остается измерение вклада ХОБЛ в долгосрочный прогноз у пациентов с ИБС, в том числе после проведения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). К настоящему времени существуют две прогностические модели для оценки сердечно-сосудистого риска, которые учитывают ХОБЛ (без дополнительных уточнений) в качестве переменной-предиктора: шкала SYNTAXSCOREII, учитывающая только общую смертность и создававшаяся для пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий (КА), и шкала ACSrisk, созданная для прогнозирования риска смерти после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) в течение ближайших двух лет [3, 4].

Распространенность ХОБЛ в общей популяции практически не уступает в этом отношении ни СД, ни ХБП, а частая коморбидность ХОБЛ и ИБС свидетельствует о наличии общих звеньев патогенеза [5–7]. Однако на сегодняшний день существует гораздо меньше публикаций, в которых изучалось бы влияние ХОБЛ на прогноз при острых и хронических формах ИБС, чем для СД и ХБП. Тем более это верно по отношению к больным ИБС в условиях применения современных технологий эндоваскулярного лечения коронарного атеросклероза с клиническими проявлениями. В современную эпоху ЧКВ занимает ведущее место как метод реваскуляризации миокарда (РМ), а частота выполнения ЧКВ и коронарного шунтирования (КШ) в развитых странах соотносится в диапа-

зоне от 2:1 до 6:1. Есть основания полагать, что такая тенденция к увеличению относительной доли ЧКВ в лечении ИБС будет в дальнейшем нарастать. Одной из основных задач при проведении ЧКВ является обеспечение хороших долгосрочных результатов, поскольку долгое время главным недостатком эндоваскулярного лечения оставалась высокая частота рецидивирования стенокардии напряжения за счет развития рестеноза стента. В настоящее время в связи с появлением стентов с лекарственным покрытием нового поколения эта проблема была в существенной мере решена. Тем не менее, устранение локального стеноза КА путем имплантации коронарного стента не решает всех проблем, предопределяющих принадлежность больных ИБС к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска, поэтому актуальной задачей представляется поиск предикторов, ассоциированных с ухудшением отдаленного сердечно-сосудистого прогноза после успешно выполненного ЧКВ.

Цель исследования: выявить независимые предикторы серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после выполнения ЧКВ у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ и построить математическую модель для оценки вероятности наступления этих событий.

Материалы и методы

На основании приведенных ниже критериев включения и исключения проводили отбор пациентов с острыми и хроническими формами ИБС и сопутствующей ХОБЛ. Включение пациентов проводили в 2012–2014 гг. на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского» (ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1»).

Критерии включения: подписанная пациентом форма информированного согласия на участие в исследовании; возраст ≥ 40 лет; наличие любого из следующих диагнозов: «острый ИМ», «нестабильная стенокардия», либо «стабильная стенокардия напряжения», подтвержденная результатами нагрузочного тестирования; ЧКВ с имплантацией коронарных стентов во время текущей госпитализации; анамнез длительного курения (≥ 10 пачка-лет) и статус активного курильщика на момент включения, либо прекращение курения не более чем за 1 год до момента включения в исследование; диагноз ХОБЛ, установленный в соответствии с критериями GOLD 2011 г. [8].

Критерии исключения: РМ в анамнезе; клапанные пороки сердца при наличии показаний к хирургической коррекции; фракция выброса левого желудочка $< 35\%$ к моменту окончания 1 недели после выполненной РМ; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/м², рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ; резистентная артериальная

гипертензия; патология нижних конечностей, не позволяющая выполнить нагрузочный тест; болезни легких, кроме ХОБЛ; диффузные заболевания соединительной ткани; онкологические заболевания; осложнения при проведении ЧКВ (диссекция, перфорация или разрыв КА, а также феномен «no-reflow»).

Для выявления бронхиальной обструкции всем пациентам выполняли спирографию в соответствии с рекомендациями американского торакального общества (2005) с помощью спирографа «SpirovitSP-1» фирмы «Schiller» (Швейцария). При стабильной стенокардии напряжения спирографию выполняли до операции ЧКВ, после ОКС на 7–9-е сутки от момента госпитализации. При наличии бронхиальной обструкции проводили бронходилатационную пробу с 400 мг сальбутамола, доставляемого через дозированый аэрозольный ингалятор. Диагноз ХОБЛ устанавливали согласно спирографическим критериям GOLD (2011), в соответствии с которыми соотношение объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) через 15–30 мин. после ингаляции сальбутамола должно быть менее 0,70. Степень тяжести ХОБЛ определяли по значениям ОФВ₁ в процентах от должных. По результатам спирографии с бронходилатационным тестом ХОБЛ в качестве сопутствующей патологии была диагностирована у 261 пациента, из которых у 7 в дальнейшем произошли осложнения плановых ЧКВ из числа описанных в критериях исключения. Всем больным с диагностированной ХОБЛ при помощи бодиплетизмографии с применением бодикамер V6200 Autobox (SensorMedics, США), либо MasterScreenBody (ErichJaeger, Германия) проводили определение статических легочных объемов и емкостей (общей емкости легких (ОЕЛ), функциональной остаточной емкости (ФОЕ), остаточного объема легких (ООЛ) и др.). Количество обострений ХОБЛ за год, предшествующий включению в исследование, оценивали согласно определению обострения, изложенному в редакции GOLD 2011 г. [8]. Принадлежность к фенотипу ХОБЛ с частыми обострениями (ЧОБ) констатировали в тех случаях, когда количество обострений за год было не менее двух.

Коронароангиографию (КАГ) выполняли на ангиографической установке АХИОМ (Siemens, Германия), в соответствии со стандартной методикой М. Judkins и М. Sones. Проводили посегментный анализ атеросклеротических поражений. Подсчитывали общее количество стенозов КА, гемодинамически значимых стенозов (не менее 50% диаметра сосуда), стенозов основных ветвей КА и гемодинамически значимых стенозов основных ветвей КА. Расчет количества баллов по шкале SYNTAX проводили с помощью онлайн-калькулятора (<http://www.syntaxscore.com>).

Трансторакальную эхокардиографию выполняли на аппаратах «Siemens» (Германия) и «Sonos-7500» (Нидер-

ланды) в М-режиме, В-режиме и доплеровском режиме. Фракцию выброса левого желудочка измеряли по методу Simpson.

Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) измеряли при помощи ультразвукового аппарата «Sonos-7500» компании Philips (Нидерланды) и пневмоманжеты с манометром. Перед выпиской из стационара проводили тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ) по общепринятой методике [9].

Все лабораторные исследования в рамках настоящей работы, кроме определения С-реактивного белка (СРБ), выполнялись в рутинном порядке при поступлении больных в ГБУЗ «НИИ–ККБ№ 1» с ОКС или для проведения планового ЧКВ и включали ряд показателей, среди которых измерение концентрации глюкозы, креатинина, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и высокой плотности, трансаминаз, билирубина, тропонина I. СКФ рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ при помощи онлайн-калькулятора (<http://www.qxmd.com/calculate-online/nephrology/ckd-epi-egfr>). Определение концентрации СРБ в плазме крови проводили вне обострения ХОБЛ (у пациентов после ОКС – через 1 месяц после выписки из клиники, при хронической ИБС – до проведения ЧКВ) методом высокочувствительной иммунотурбидиметрии с латексным усилением.

Медикаментозная терапия, включающая статины и антиагреганты, по показаниям – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), а также β-адреноблокаторы была назначена всем участникам исследования. Медикаментозная терапия ХОБЛ назначалась пульмонологом в соответствии с рекомендациями, изложенными в GOLD.

Наблюдение за пациентами включало телефонные контакты в среднем 1 раз в три месяца со стандартными вопросами, призванными предварительно оценить наступление запланированных для регистрации клинических исходов, статус курения и комплаентность в отношении принимаемых лекарственных препаратов, а также повторные визиты в клинику через 1 месяц (для больных после ОКС), 1 год (для всех) и в конце исследования. На внеплановые визиты пациентов приглашали при наступлении регистрируемого клинического исхода для его клинико-инструментального подтверждения. Учитывали частоту наступления и время до наступления комбинированной конечной точки, включающей следующие клинические исходы: смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт, плановая РМ (ЧКВ и/или КШ).

Статистический анализ был выполнен при помощи пакетов прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США) и SPSS Statistics 20.0 (IBM, США). Описательная статистика при нормальном распределении значений переменных представлена в виде среднего ариф-

метического M и стандартного отклонения SD, при ином виде распределения – в виде медианы Me и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. Для выявления предикторов наступления комбинированной конечной точки и построения прогностической модели применяли регрессию Кокса с пошаговым включением переменных при уровне значимости 0,1.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов на момент включения в исследование представлена в таблице 1. Из включенных в исследование 254 человек у 119 (47%) ЧКВ было выполнено по поводу ОКС и у 135 (53%) – при хронической ИБС. Среднее количество стентов составляло соответственно 1,14 и 1,4. Стенты с лекарственным покрытием были имплантированы у 26% пациентов. В полученной выборке основную массу составляли пациенты с невысоким числом баллов по шкале SYNTAX, что может объясняться предпочтительным выполнением КШ при тяжелом поражении коронарного русла, и что делало невозможным включение таких пациентов в данное исследование.

Показатели функции внешнего дыхания всех больных приведены в таблице 2. Как и в общей популяции, в данной выборке преобладали больные с легкой и среднетяжелой ХОБЛ, поскольку включали всех последовательно выявленных больных ХОБЛ, удовлетворявших критериям включения. По-видимому, в связи с этим относительная доля больных с анамнезом ЧОБ ХОБЛ была невелика – 21%.

СРБ в крови у больных из верхнего квартиля по этому показателю был выше 3 мг/л, то есть более четверти пациентов имели уровень СРБ выше той отрезной точки, которая теперь рассматривается как дополнительный сердечно-сосудистый фактор риска [10].

Через 12 мес. после выписки из клиники статины принимали 64,6% пациентов, двойную антитромбоцитарную терапию (после имплантации стента с лекарственным покрытием) – 91,7%, иАПФ или АРА II – 70,1%, β-адреноблокаторы – 52%, препараты для терапии ХОБЛ – 53,5%.

Максимальная длительность наблюдения составляла 36 мес., медиана – 20 мес. В ряде случаев у одного и того же больного за время наблюдения было зарегистрировано более одного неблагоприятного сердечно-сосудистого события, поэтому относительная частота комбинированной конечной точки не равна сумме относительных частот ее слагаемых. При сравнении частоты отдельных событий между пациентами после плановых ЧКВ и теми, кому ЧКВ было выполнено по поводу ОКС, не было обнаружено статистически значимых различий ни по одному из событий (табл. 3). Среди слагаемых комбинированной конечной точки самым частым сердечно-сосудистым событием оказалась повторная незапланиро-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных на момент включения

Показатель	n=254	
Возраст, лет (M±SD)	59,4±7,7	
Мужчины, n (%)	242 (95,3%)	
АГ, n (%)	186 (73,2%)	
Анамнез ИМ, n (%)	99 (40,0%)	
СД, n (%)	46 (18,1%)	
Частые обострения ХОБЛ, n (%)	54 (21,3%)	
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	47 (18,5%)	
ОХС, ммоль/л (M±SD)	5,2±1,5	
ХС ЛПНП, ммоль/л (M±SD)	3,44±1,14	
ХС ЛПВП, ммоль/л (M±SD)	1,07±0,25	
СРБ, мг/л	2,33 [1,58; 3,36]	
ФВ ЛЖ, %	>50%, n (%)	168 (66,1%)
	36–50%, n (%)	86 (33,9%)
Дистанция ТШХ, (Me [Q1; Q3])	362 [303; 416]	
ЛПИ (Me [Q1; Q3])	0,93 [0,87; 1,01]	
Баллы SYNTAX, (Me [Q1; Q3])	12 [9; 16]	
Коронарные стенозы, всего, (Me [Q1; Q3])	5 [4; 6]	
Гемодинамически значимые стенозы, всего, (Me [Q1; Q3])	3 [2; 3]	
Стенозы основных ветвей КА, (Me [Q1; Q3])	4 [3; 4]	
Гемодинамически значимые стенозы основных ветвей КА, (Me [Q1; Q3])	2 [1; 3]	

АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; СД – сахарный диабет; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; СРБ – С-реактивный белок; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ТШХ – тест шестиминутной ходьбы; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; КА – коронарные артерии.

Таблица 2. Показатели функции внешнего дыхания

Показатель, % от должного (Me [Q1; Q3])	n=254	
ОЕЛ	103 [99; 108]	
ЖЕЛ	94 [82; 103]	
ООЛ	123 [101; 158]	
Евд	95 [81; 103]	
ФОЕ	114 [101; 131]	
ОФВ ₁	72 [49; 87]	
Степень тяжести ХОБЛ, n (%)	I	110 (43,3)
	II	79 (31,1)
	III	47 (18,5)
	IV	18 (7,1)

ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; Евд – емкость вдоха; ФОЕ – функциональная остаточная емкость; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица 3. Частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после ЧКВ у больных острыми и хроническими формами ИБС в сочетании с ХОБЛ

Сердечно-сосудистые исходы, n (%)	ОКС и ХОБЛ, n (%), n=119	ХИБС и ХОБЛ, n (%), n=135	Р	Всего, n=254
Сердечно-сосудистая смерть	5 (4,2)	8 (5,9)	0,74	13 (5,1)
ИМ	10 (8,4)	10 (7,4)	0,95	20 (7,9)
Инсульт	5 (4,2)	3 (2,2)	0,59	8 (3,2)
КШ	6 (5,0)	9 (6,7)	0,78	15 (5,9)
Повторное ЧКВ	18 (15,1)	24 (17,8)	0,69	42 (16,5)
Повторная РМ (ЧКВ или КШ)	23 (19,3)	31 (23,0)	0,58	54 (21,3)
Комбинированная конечная точка	40 (33,6)	45 (33,3)	0,93	85 (33,5)

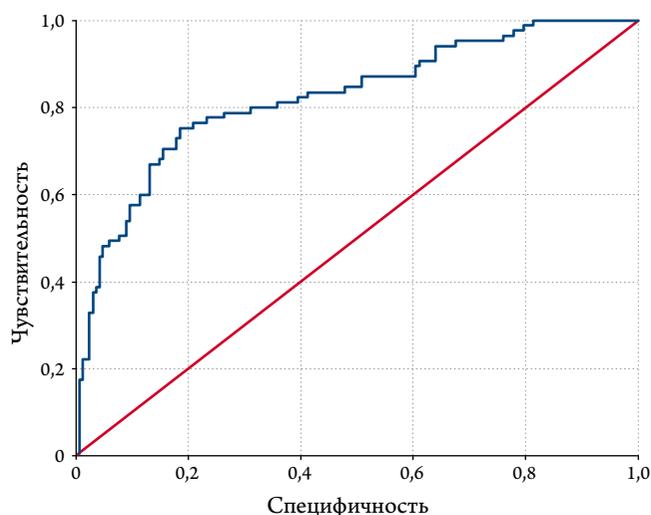
ОКС – острый коронарный синдром; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; КШ – коронарное шунтирование; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; РМ – реваскуляризация миокарда.

Таблица 4. Переменные-предикторы серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после ЧКВ у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ

Предиктор	В	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	р	Exp (В)	Границы 95% ДИ для Exp (В)	
						Нижняя	Верхняя
X1. Возраст	0,045	0,017	6,770	0,009	1,047	1,011	1,083
X2. Стенозы	0,487	0,133	13,344	<0,001	1,628	1,253	2,114
X3. СКФ	-0,028	0,008	11,862	0,001	0,972	0,957	0,988
X4. ТШХ	-0,004	0,001	8,781	0,003	0,996	0,993	0,999
X5. ЛПИ	-3,106	0,870	12,763	<0,001	0,045	0,008	0,246
X6. ФОЕ	0,012	0,006	3,851	0,050	1,012	1,000	1,025
X7. ЧОБ	0,631	0,241	6,838	0,009	1,880	1,171	3,018

В – коэффициент уравнения регрессии; Станд. ошибка – стандартная ошибка; Exp (В) – экспонента В; ДИ – доверительный интервал; ЧОБ – ХОБЛ с частыми обострениями.

Рисунок 1. ROC-кривая для значений функции риска



ванная РМ, не связанная с ОКС (у 21,3% больных за время наблюдения).

С помощью алгоритма пошагового включения переменных из числа переменных-кандидатов (среди них – возраст, количество коронарных стенозов, количество стенозов основных ветвей КА, число баллов по шкале SYNTAX, СД, СКФ, ОЕЛ, ФОЕ, ООЛ, ОФВ₁, дистанция ТШХ, СРБ,

анамнез ЧОБ ХОБЛ и др.) программой SPSS20.0 отображены 7 переменных, вошедших в регрессионную модель Кокса при уровне значимости <0,1 (табл. 4).

Значение χ^2 для всей модели составило 82,6, число степеней свободы 7; $p < 0,0001$. Наибольший вклад внесла переменная «стенозы основных ветвей КА» (Wald=13,3 при $p < 0,001$), наименьший – ФОЕ (Wald=3,9 при $p = 0,05$). Вклад переменных в модель отражен в таблице 4. В основе регрессионной модели Кокса лежит уравнение, связывающее независимые переменные-предикторы и зависимую переменную – функцию риска. Формула, связывающая семь выявленных переменных-предикторов и значение функции риска, выглядит следующим образом:

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(0,045 \times \text{Возраст} + 0,487 \times \text{Стенозы} - 0,028 \times \text{СКФ} - 0,004 \times \text{ТШХ} - 3,11 \times \text{ЛПИ} + 0,012 \times \text{ФОЕ} + 0,631 \times \text{ЧОБ}).$$

ROC-кривая для полученной модели представлена на рисунке 1. При превышении порогового значения функции риска, равного 0,501, можно прогнозировать неблагоприятный исход (чувствительность 82,4%, специфичность 60,0%) при уровне значимости $p < 0,001$ (табл. 5). Однако при данном пороговом значении имеет место высокая

Таблица 5. Операционные характеристики полученной регрессионной модели на основе оценки функции риска

Показатель	AUC±SE (95%-й ДИ)	p	Пороговое значение функции риска	Чувствительность (Sen) и специфичность (Spec)	
				Sen (%)	Spec (%)
Функция риска	0,823 ± 0,029 (0,767–0,880)	<0,001	0,501; 0,787	82,4; 75,3	60; 81,4

AUC – площадь под кривой; SE – стандартная ошибка; ДИ – доверительный интервал.

чувствительность при умеренной специфичности. Это увеличивает вероятность ошибки, связанной с завышением риска при прогнозировании неблагоприятных событий. Если повысить отрезную точку до значения функции риска 0,787, то специфичность модели возрастет до 81,4% при сохранении хорошей чувствительности – 75,3%, что представляется оптимальным при прогнозировании неблагоприятных исходов. При этом суждение о развитии неблагоприятного сердечно-сосудистого события в сроки до 3 лет после выполнения ЧКВ будет обоснованным при значениях функции риска $h_i(t) \geq 0,787$.

На основании построенной математической модели была создана и получила свидетельство о государственной регистрации компьютерная программа [11], позволяющая оценивать риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ в отдаленном периоде после выполнения ЧКВ. Программа позволяет, введя значения исходных параметров, которыми служат вышеописанные предикторы неблагоприятного прогноза, отнести пациента к одной из двух категорий: с высокой вероятностью наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после выполнения ЧКВ и с низкой вероятностью.

Обсуждение

Существуют многочисленные математические модели, многие из которых реализованы в виде клинических шкал для оценки прогноза у коронарных больных, куда в качестве предикторов входят в разных комбинациях возраст, креатинин/СКФ, ЛПИ, дистанция ТШХ, различные характеристики поражения коронарного русла, а также сама ХОБЛ – но лишь как бинарная переменная [3, 4, 12–14].

Среди идентифицированных нами факторов риска наиболее весомый вклад в прогностическую модель внесла переменная «стенозы основных ветвей КА». В качестве интерпретации этого факта можно предложить следующие соображения. Среди неблагоприятных отдаленных исходов в нашем исследовании наибольшую частоту имели случаи повторной незапланированной РМ, которая, если только она не связана с развитием ОКС, проводится лишь в случае отчетливого клинического ухудшения течения хронической ИБС, в основе которого обычно лежит развитие гемодинамически значимых стенозов в основных КА. Дать начало такому стенозу, создающему клинически значимое препятствие кровотоку, может

даже сравнительно небольшая бляшка, размеры которой с течением времени могут увеличиться [15, 16]. Расположенные в ветвях второго порядка стенозы, даже в том случае, если они гемодинамически значимые, редко становятся основанием для проведения РМ. С другой стороны, разрыв небольшой бляшки, локализующейся в одной из основных КА, будет иметь весьма серьезные последствия в виде ИМ или нестабильной стенокардии, то есть приведет к одному из зарегистрировавшихся в нашем исследовании исходов, а тромбоз какой-либо из ветвей второго порядка с существенно меньшей вероятностью приведет к клинически значимому событию [17, 18]. В то же время сумма баллов по шкале SYNTAX при многомерном анализе оказалась не столь значимой для прогноза переменной. Во-первых, обе переменные (суммарное количество коронарных стенозов и количество баллов SYNTAX) сильно коррелировали между собой, что значительно снижает вероятность одновременного их включения в многомерную регрессионную модель. Во-вторых, шкала SYNTAX создавалась преимущественно для принятия решения о способе выполнения РМ [19] и не учитывает гемодинамически незначимые стенозы, которые тем не менее могут играть прогностическую роль. В-третьих, имеющие наиболее неблагоприятный прогноз больные с высоким числом баллов SYNTAX имели небольшие шансы попасть в наше исследование, поскольку у них в подавляющем большинстве случаев выполняли КШ. Таким образом, если шкала SYNTAX способствует выбору наилучшей стратегии РМ, то суммарное количество стенозов основных ветвей КА у больных с сопутствующей ХОБЛ при использовании многомерного статистического анализа после учета влияния других переменных оказывается более тесно связанным с вероятностью наступления отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Другая переменная-предиктор, связанная с наличием атеросклероза – ЛПИ. ЛПИ при его значениях менее 0,90 рассматривается как надежный маркер атеросклероза периферических артерий и связан с увеличением риска общей и сердечно-сосудистой смертности, а также больших коронарных событий [20]. Поскольку в нашем исследовании все включенные в него больные страдали ИБС, снижение ЛПИ фактически означало наличие у них мультифокального атеросклероза, который в крупном исследовании PEGASUS-TIMI54 был связан с двукратным увеличением

риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [21].

Дистанция, пройденная в ТШХ, является предиктором неблагоприятных исходов при хронической сердечной недостаточности, легочной гипертензии и ХОБЛ [22–24]. Опубликованы работы, в которых дистанция ТШХ была предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных со стабильной ИБС [25, 26]. Дистанция ТШХ испытывает влияние многих факторов: возраста, полноты РМ, тяжести периферического атеросклероза, ожирения, сердечной недостаточности, анемии и другой коморбидной патологии, сохраняя, тем не менее, свой независимый прогностический вклад. Значительное снижение дистанции ТШХ не только отражает низкие функциональные способности пациента, но и проявляет себя как неблагоприятный прогностический фактор для сердечно-сосудистых событий.

Снижение СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² – известный фактор риска неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза [27, 28]. ХБП связана с повышенными уровнями маркеров воспаления и активаторов кальцификации, что приводит к повреждению эндотелия и сосудистой стенки и может лежать в основе прогрессирования атеросклероза даже после учета традиционных факторов риска [29]. Поражение почек чаще всего является результатом таких заболеваний, как АГ, системный атеросклероз, СД, однако недавно появились также данные, указывающие на связь между ХОБЛ и поражением почек [30]. В роли факторов, вызывающих повреждение почек при ХОБЛ, рассматриваются гипоксемия, гиперкапния, системное воспаление, оксидативный стресс, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Важной находкой представляется обнаруженное влияние на сердечно-сосудистый прогноз таких переменных-предикторов, которые традиционно рассматривают-

ся в контексте прогнозирования пульмонологических осложнений, а не сердечно-сосудистых событий – ХОБЛ с частыми обострениями, а также ФОЕ – показатель, характеризующий легочную гиперинфляцию. Можно полагать, что реализация неблагоприятного прогностического потенциала обострений ХОБЛ, тем более при наличии фенотипа ХОБЛ с ЧОБ, особенно характерна для больных с множественными бляшками в КА. У таких больных потенциально опасными могут оказаться даже небольшие по размеру бляшки, не представляющие интереса для интервенционных кардиологов и кардиохирургов, так как каждое обострение ХОБЛ создает дополнительные риски дестабилизации таких бляшек [31–34]. Все механизмы повреждения и изъязвления атеросклеротической бляшки оказываются задействованными во время обострения ХОБЛ – состояния, приводящего, в числе прочих изменений, к протромботическим сдвигам в системе гемостаза [35, 36].

Заключение

Установлены следующие независимые предикторы серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ: количество стенозов основных ветвей КА, ЛПИ, СКФ, возраст, дистанция ТШХ, фенотип ХОБЛ с ЧОБ, ФОЕ. Для оценки вероятности наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после выполнения ЧКВ у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ целесообразно применять предложенную математическую модель на основе регрессии Кокса, обладающую хорошими операционными характеристиками (чувствительность 75%, специфичность 81%).

Авторы заявляют

об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 29.01.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
3. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *The Lancet*. 2013;381(9867):639–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60108-7
4. Pockock SJ, Huo Y, Van de Werf F, Newsome S, Chin CT, Vega AM et al. Predicting two-year mortality from discharge after acute coronary syndrome: An internationally-based risk score. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2019;8(8):727–37. DOI: 10.1177/2048872617719638
5. Rycroft C, Heyes, Lanza, Karin. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2012;7:457–94. DOI: 10.2147/COPD.S32330
6. Campo G, Pavasini R, Malagù M, Mascetti S, Biscaglia S, Ceconi C et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Ischemic Heart Disease Comorbidity: Overview of Mechanisms and Clinical Management. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2015;29(2):147–57. DOI: 10.1007/s10557-014-6569-y
7. Carter P, Lagan J, Fortune C, Bhatt DL, Vestbo J, Niven R et al. Association of Cardiovascular Disease With Respiratory Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(17):2166–77. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.063
8. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Sum-

- mary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;187(4):347–65. DOI: 10.1164/rccm.201204-0596PP
9. Ross RM, Murthy JN, Wollak ID, Jackson AS. The six minute walk test accurately estimates mean peak oxygen uptake. *BMC Pulmonary Medicine*. 2010;10(1):31. DOI: 10.1186/1471-2466-10-31
 10. Cheng JM, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM, Akkerhuis KM, Kardys I, de Boer SPM et al. Relation of C-Reactive Protein to Coronary Plaque Characteristics on Grayscale, Radiofrequency Intravascular Ultrasound, and Cardiovascular Outcome in Patients With Acute Coronary Syndrome or Stable Angina Pectoris (from the ATHEROREMO-IVUS Study). *The American Journal of Cardiology*. 2014;114(10):1497–503. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.08.013
 11. Zafiraki V.K., Pelipenko E.Yu. Program for predicting adverse cardiovascular events in the long-term period after percutaneous coronary interventions in patients with ischemic heart disease and comorbid chronic obstructive pulmonary disease. Reg. number 2018613279. 2018. [Russian: Зафираки В.К., Пелипенко Е.Ю. Программа для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после чрескожных коронарных вмешательств у больных ишемической болезнью сердца и коморбидной хронической обструктивной болезнью легких. Регистрационный номер: 2018613279. Номер заявки: 2018610773. 2018. Доступно на: <https://patentinform.ru/programs/reg-2018613279.html>]
 12. Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 1999;16(1):9–13. DOI: 10.1016/S1010-7940(99)00134-7
 13. Peterson ED, Dai D, DeLong ER, Brennan JM, Singh M, Rao SV et al. Contemporary Mortality Risk Prediction for Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(18):1923–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.02.005
 14. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ et al. Ankle Brachial Index Combined with Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality: A Meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(2):197–208. DOI: 10.1001/jama.300.2.197
 15. Sloop G, Weidman JJ, St. Cyr JA. Atherothrombosis is a Thrombotic, not Inflammatory Disease. *Cureus*. 2017;9(12):e1909. DOI: 10.7759/cureus.1909
 16. Sloop GD, Weidman JJ, Shecterle LM, St. Cyr JA. The Interplay of Aging, Aortic Stiffness and Blood Viscosity in Atherogenesis: Sloop GD et al. Hemorheologic hemodynamic atherogenesis. *Journal of Cardiology and Therapy*. 2015;2(4):350–4. DOI: 10.17554/j.issn.2309-6861.2015.02.77
 17. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The Risk Continuum of Atherosclerosis and its Implications for Defining CHD by Coronary Angiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(22):2467–78. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.08.069
 18. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the Vulnerable Plaque. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(8):C13–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.10.065
 19. Mohr FW, Morice M-C, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *The Lancet*. 2013;381(9867):629–38. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60141-5
 20. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE et al. Ankle Brachial Index Combined with Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality: A Meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(2):197–208. DOI: 10.1001/jama.300.2.197
 21. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PhG, Cohen M, Kuder J et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(23):2719–28. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.524
 22. Shah MR, Hasselblad V, Gheorghiadu M, Adams KF, Swedberg K, Califf RM et al. Prognostic usefulness of the six-minute walk in patients with advanced congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2001;88(9):987–93. DOI: 10.1016/S0002-9149(01)01975-0
 23. Swiston JR, Johnson SR, Granton JT. Factors that prognosticate mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension: A systematic review of the literature. *Respiratory Medicine*. 2010;104(11):1588–607. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.08.003
 24. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *European Respiratory Journal*. 2004;23(1):28–33. DOI: 10.1183/09031936.03.00034603
 25. Beatty AL, Schiller NB, Whooley MA. Six-Minute Walk Test as a Prognostic Tool in Stable Coronary Heart Disease: Data from the Heart and Soul Study. *Archives of Internal Medicine*. 2012;172(14):1096–102. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.2198
 26. Hassan AKM, Dimitry SR, Agban GW. Can Exercise Capacity Assessed by the 6 Minute Walk Test Predict the Development of Major Adverse Cardiac Events in Patients with STEMI after Fibrinolysis? *PLoS ONE*. 2014;9(6):e99035. DOI: 10.1371/journal.pone.0099035
 27. Ahmed A, Rich MW, Sanders PW, Perry GJ, Bakris GL, Zile MR et al. Chronic Kidney Disease Associated Mortality in Diastolic Versus Systolic Heart Failure: A Propensity Matched Study. *The American Journal of Cardiology*. 2007;99(3):393–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.08.042
 28. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, Blankestijn PJ, Cirillo M, Ohkubo T et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *The Lancet*. 2012;380(9854):1649–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61272-0
 29. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic Kidney Disease: Effects on the Cardiovascular System. *Circulation*. 2007;116(1):85–97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342
 30. Fedeli U, De Giorgi A, Gennaro N, Ferroni E, Gallerani M, Mikhailidis DP et al. Lung and kidney: a dangerous liaison? A population-based cohort study in COPD patients in Italy. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017;12:443–50. DOI: 10.2147/COPD.S119390
 31. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased Risk of Myocardial Infarction and Stroke Following Exacerbation of COPD. *Chest*. 2010;137(5):1091–7. DOI: 10.1378/chest.09-2029
 32. Reilev M, Pottegård A, Lykkegaard J, Søndergaard J, Ingebrigtsen TS, Hallas J. Increased risk of major adverse cardiac events following the onset of acute exacerbations of COPD. *Respirology*. 2019;24(12):1183–90. DOI: 10.1111/resp.13620
 33. Jurczak I, Jurczak K. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for coronary heart disease. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2015;38(223):39–41. PMID: 25763587
 34. Wouters EFM, Groenewegen KH, Dentener MA, Vernooy JHJ. Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Role of Exacerbations. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2007;4(8):626–34. DOI: 10.1513/pats.200706-071TH
 35. Harrison MT, Short P, Williamson PA, Singanayagam A, Chalmers JD, Schembri S. Thrombocytosis is associated with increased short and long term mortality after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a role for antiplatelet therapy? *Thorax*. 2014;69(7):609–15. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203996
 36. Undas A, Jankowski M, Kaczmarek P, Sladek K, Brummel-Ziedins K. Thrombin generation in chronic obstructive pulmonary disease: Dependence on plasma factor composition. *Thrombosis Research*. 2011;128(4):e24–8. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.05.004